

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen)  
Universitätsklinikum Charité  
Medizinische Fakultät  
der Humboldt Universität zu Berlin  
Campus Virchow-Klinikum

# Die Bedeutung der transvaginalen Zervixsonographie für die Vorhersage einer Frühgeburt in low-Risk und high-Risk Kollektiven

## Habilitationsschrift

Zu Erlangung der Venia legendi  
am Universitätsklinikum Charité  
Medizinische Fakultät  
der Humboldt-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Henrich

Berlin 2003

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 04. Dezember 2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. Stephan Schmidt (Uni-Frauenklinik Marburg)  
2. Prof. Dr. Wolfgang Holzgreve (Uni Frauenklinik Basel)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Die Frühgeburt .....	5
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	5
1.1.2 Symptome, Diagnostik und Früherkennung der drohenden Frühgeburt .....	8
1.1.3 Komplikationen und Prognose Frühgeborener .....	10
1.1.4 Therapie drohender Frühgeburten und Behandlungs-komplikationen .....	11
1.2 Anatomie und Physiologie der Zervix in der Schwangerschaft .....	14
1.3 Ultraschall in der Diagnostik vorzeitiger Zervixreifung .....	17
 <b>2 Fragestellungen .....</b>	 <b>22</b>
 <b>3 Patientinnen und Methodik .....</b>	 <b>24</b>
3.1 Patientinnen des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B) .....	24
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien des low-Risk Kollektivs .....	25
3.2 Patientinnen des high-Risk Kollektivs (Gr.C/D) .....	25
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien des high-Risk Kollektivs .....	26
3.3 Untersuchungsmethode Transvaginalsonographie (TVS) .....	27
3.4 Statistik .....	30
 <b>4 Ergebnisse des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B) .....</b>	 <b>32</b>
4.1 Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und der innere MM beim Valsalvamanöver mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv .....	32
4.2 Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und der innere MM beim Valsalvamanöver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	37
4.3 Mittelwerte der Zervixlänge- und breite mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv .....	40
4.3.1 Trichterbildung und das Valsalvamanöver mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv .....	41
4.4 Mittelwerte der Zervixlänge- und breite mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	41
4.4.1 Trichterbildung und das Valsalvamanöver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	43
4.5 Prädiktive Werte mit 22 und 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	44
4.6 „cut-off- Wert“ mit 22 oder 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	47

<b>5 Ergebnisse des high-Risk Kollektivs (Gr.C /D) .....</b>	<b>48</b>
5.1 Patientinnen des high-Risk Kollektivs.....	48
5.2 Transvaginalsonographie im high-Risk Kollektiv .....	51
5.2.1 Vergleich Einlings- und Mehrlings-schwangerschaften im high-Risk Kollektiv .....	51
5.2.2 Vergleich transvaginalsonographischer Parameter bei Frühgeburten und Termingeburten im high-Risk Kollektiv .....	54
5.2.3 Signifikanzprüfung der Parameter im high-Risk Kollektiv.....	55
5.2.4 Receiver-Operating-Characteristic Kurven im high-Risk Kollektiv .....	56
5.2.5 Intervall zwischen TVS und Partus unter Berücksichtigung der Zervixlängenschwellwerte im high-Risk Kollektiv.....	61
5.2.6 Intervall zwischen TVS und Partus unter Berücksichtigung eines hoch und gering eingeschätztem Risiko im high-Risk Kollektiv .....	63
5.2.7 Prädiktive Werte der Zervix im high-Risk Kollektiv .....	68
5.3 Potentielle Faktoren für eine Frühgeburt im high-Risk Kollektiv .....	74
5.3.1 Analyse der Einflussfaktoren .....	74
5.3.2 Multiple logistische Regression im high-Risk Kollektiv .....	75
<b>6 Diskussion des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B) .....</b>	<b>78</b>
6.1 Zervixlänge, -breite, -trichterbildung und der Valsalvamaneuver mit 22 SSW im low- Risk Kollektiv.....	78
6.1.1 Mittelwertvergleich der Zervixlänge und –breite mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv .....	82
6.2 Zervixlänge, -breite, -trichterbildung und Valsalvamaneuver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	83
6.2.1 Mittelwertvergleich der Zervixlänge und –breite mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	85
6.3 Mögliche prädiktive Werte mit 22 SSW und 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	86
6.4 Cut-off mit 22 SSW und 32 SSW im low-Risk Kollektiv .....	88
<b>7 Diskussion des high-Risk Kollektivs (Gr.C/D).....</b>	<b>90</b>
7.1 Mehrlingsschwangerschaften im high-Risk Kollektiv.....	93
7.2 Zervixlänge im high-Risk Kollektiv .....	94
7.2.1 Berücksichtigung verschiedener Faktoren im high-Risk Kollektiv .....	94
7.2.2 Schwellwerte eines erhöhten Frühgeburtsrisikos im high-Risk Kollektiv .....	96

7.2.3 Multiple logistische Regression im high-Risk Kollektiv .....	97
7.2.4 Zervixtrichter und Zervixindex im high-Risk Kollektiv .....	99
7.2.5 Prädiktive Werte im high-Risk Kollektiv .....	101
7.2.6 Besonderheiten bei Mehrlingsgraviditäten im high-Risk Kollektiv.....	105
7.3 Frühgeburt und Risikofaktoren im high-Risk Kollektiv .....	106
7.4 Konsequenzen aus den Ergebnisse für das high-Risk Kollektiv .....	107
 <b>8 Zusammenfassung .....</b>	<b>111</b>
 <b>Literatur .....</b>	<b>116</b>
 <b>Danksagung.....</b>	<b>128</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Frühgeburt

### 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die normale Dauer der Schwangerschaft beträgt durchschnittlich 280 Tage, bzw. 37 bis 40 vollendete Schwangerschaftswochen (SSW) post menstruationem (p.m.). Als Frühgeburt wird gemäß World Health Organisation (WHO) eine Geburt nach einer verkürzten Schwangerschaftsdauer vor dem 259. Tag der Schwangerschaft, entsprechend vor 37+0 SSW p.m., bezeichnet. Die Häufigkeit der Frühgeburtslichkeit im deutschsprachigen Raum liegt zwischen 5-10 %. Nach dem Gestationsalter kann sie in eine extrem frühe Frühgeburt (<28+0 SSW), sehr frühe Frühgeburt (28+0 bis 31+6 SSW) und mäßig frühe Frühgeburt (32+0 SSW bis 36+6 SSW) eingeteilt werden (Keirse 1995). Die Zahl von Frühgeburten wird weltweit auf 13 Millionen pro Jahr geschätzt. Ihr prozentualer Anteil an allen Geburten schwankt zwischen 4-15% (Copper 1993) bei schwarzen Frauen zwischen 10,8-18,8% (Savitz 1991, Blackmore 1993). Seit zwei Jahrzehnten hat es trotz Fortschritten in der Perinatalmedizin keine signifikante Reduktion der Inzidenz von Frühgeburten gegeben. Einerseits kommt es durch Bemühungen der Perinatologie zur Verlängerung von Schwangerschaften bei drohenden Spätaborten zu extrem frühen Frühgeburten, andererseits wird durch intensive Überwachungsmaßnahmen auch eine iatrogene frühe Frühgeburt bei gefährdeten Schwangerschaften z.B. durch eine Sektio auch an der Grenze der extrauterinen Lebensfähigkeit in Kauf genommen. Auch die Zunahme iatrogen entstandener Mehrlingsschwangerschaften im Gefolge von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen trägt zu dieser Entwicklung bei (Nishida 1993, Ancel 2000, Bergmann 2001).

Eine spontane Frühgeburt wird definiert als Geburt infolge spontaner vorzeitiger Wehen, eines vorzeitigen Blasensprungs oder hierdurch entstandener Komplikationen (z.B. Amnionitis) (Iams 1998). 80% der Frühgeburten sind je zur Hälfte auf vorzeitige Wehen und auf einen vorzeitigen Blasensprung zurückzuführen. Bei 20-50% fordern mütterliche oder fetale Begleitpathologie eine „elektive“ vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft (Berger-Menz 1997, Lockwood 1999, Schneider 2000).

Insgesamt scheinen Schwarze und sozial schwache Schichten häufiger einen vorzeitigen Blasensprung zu haben, während bei Weißen und sozial höheren Schichten die Frühgeburt öfter durch vorzeitige Wehen eingeleitet wird (Savitz 1991).

Die zur Frühgeburt führenden Ursachen können fetal/neonatal oder maternal sein. Folgende Faktoren werden derzeit für eine Erhöhung des Frühgeburtsrisikos verantwortlich gemacht:

Sozioökonomische und mütterliche Faktoren:

- alleinstehende Schwangere, psychische Überbeanspruchung, berufliche Überlastung, langes Stehen, niedriger Sozialstatus, schlechter Ernährungszustand,
- Alter der Mutter: < 18 bzw. > 40 Jahre, Körpergröße: < 150 cm,
- Körpergewicht vor der Schwangerschaft < 45 kg, Mangelernährung,
- anamnestische Belastungen: vorausgegangene Frühgeburten, mehr als zwei Fehlgeburten oder Abruptiones und vorausgegangene Totgeburten,
- uterine Ursachen: genitale Fehlbildungen, Myome, vorausgegangene Uterusoperationen und Konisation
- vaginale bzw. zervikale Infektionen, Blutungen, Blasensprung, vorzeitige Wehen,
- Allgemeinerkrankungen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Hypertonie, Anämie, praeexistenter Diabetes oder Gestationsdiabetes, systemische Infektionen, Koagulopathien,
- Immunologische Faktoren z.B. antinukleäre Antikörper (ANA), Antikardiolipin Antikörper und der Nachweis von Lupus Antikoagulans
- Nikotinabusus, Drogenkonsum

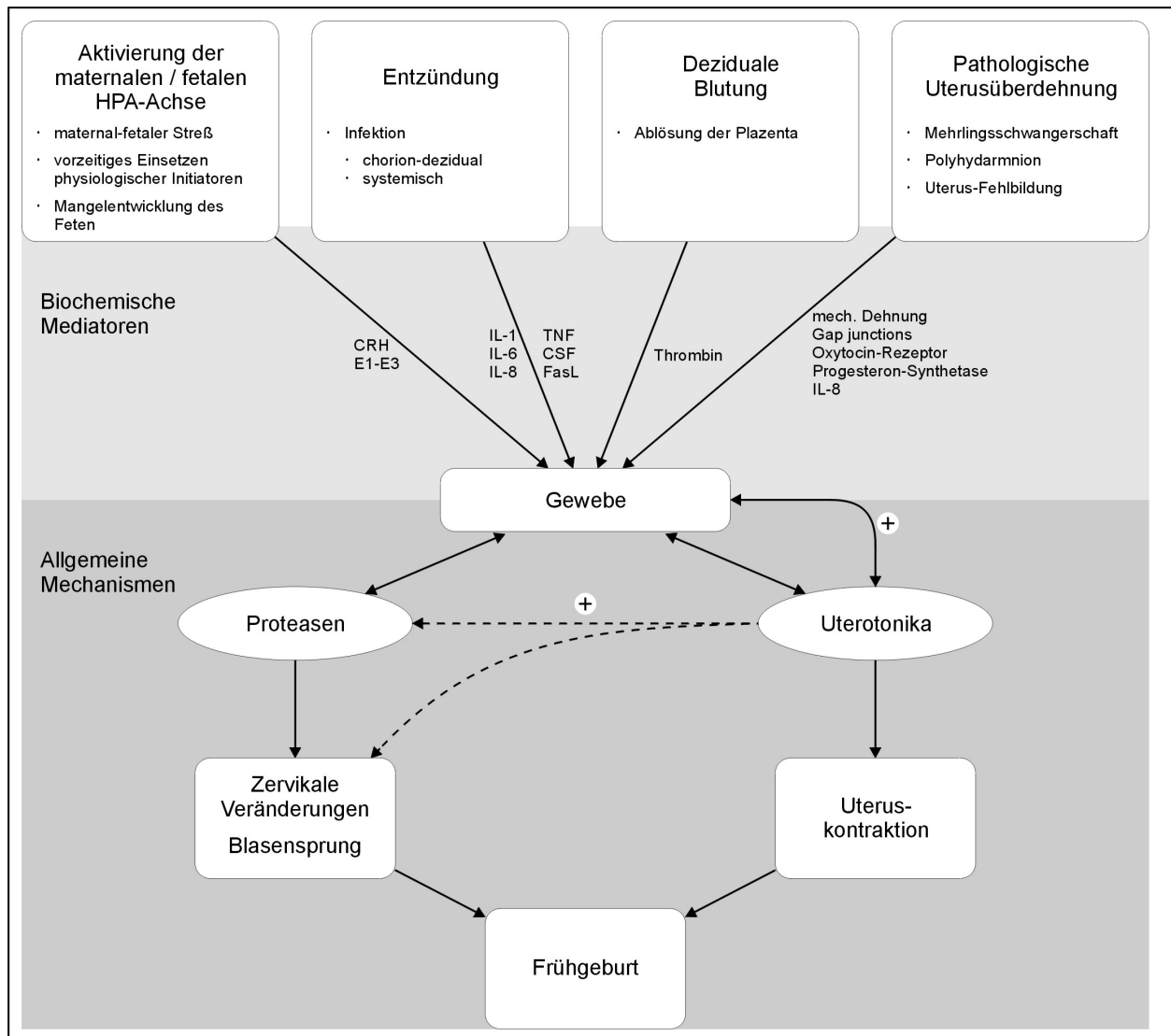
Fetale/plazentare Ursachen:

Mehrlinge, Plazentainsuffizienz, Mangelentwicklung, Fehlbildungen, Infektionen, Polyhydramnion, Placenta praevia, Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH), Hypertone Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES),

(Ross 1986, Ney 1990, Kristensen 1993, Lettieri 1993, Künzel 1997, Signore 1998, Dudenhausen 2000, Kolben 2000, Henrich 2001, Henrich 2003)

In über 90% der Frühgeburten können Ursachen für die Frühgeburtlichkeit eruiert werden. In fast 60% gibt es zwei oder mehr Ursachen für die Frühgeburt (Lettieri et al. 1993). Die o.g. Faktoren bzw. deren Kombination kann zu einer Imbalance zwischen schwangerschaftserhaltenden und geburtseinleitenden Mechanismen führen. Hieraus resultiert die Bildung von wehenauslösenden Uterotonika. Prostaglandin, fetale Einflüsse auf die HPA-Achse (z.B. bei einer Mangelentwicklung) und eine vorzeitige Aktivierung der physiologischen hormonellen Initiationen sind für die vorzeitige Geburtsauslösung von Bedeutung (Dudenhausen 2001). Weitere Einflüsse stellen generalisierte Infektionen, deziduale Blutungen oder eine

Uterusüberdehnung dar. Eine dominierende Rolle spielen Infektionen des Zervikalkanals und des unteren Eipols bzw. deren bakterielle Besiedlung. Mikroorganismen, die eine bakterielle Vaginose hervorrufen, sind mit einer Frühgeburtslichkeit assoziiert (McDonald 1991, Meis 1995). Diese Einflüsse führen über biochemische Mediatoren zur Aktivierung im Gewebe und zur Ausschüttung zervixwirksamer und wehenauslösender Proteasen und Uterotonika (siehe Abb. 1).



**Abb.1** Kaskade, die zu einer Frühgeburt führen kann (HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse; CRH: Corticotropin-releasing Hormon; E1-E3: Östron, Östradiol, Östriol; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; CSF: Colony-stimulating-factor; FasL: Fas-Ligand; IL-1,6,8: Interleukin-1,6,8)

Zu den Uterotonika zählen v.a. Prostaglandine, Oxytocin, Östrogene und Noradrenalin. Proteasen lösen einen Kollagenabbau im Zervixgewebe aus. Klinische Endpunkte dieser Reaktionen sind Zervixdilatation, Blasensprung und Kontraktionen des Uterus.

### **1.1.2 Symptome, Diagnostik und Früherkennung der drohenden Frühgeburt**

Die vier Hauptsymptome der drohenden Frühgeburt sind nach Dudenhausen 2001:

- vorzeitige Wehen : regelmäßige schmerzhafte Kontraktion von mind. 30 sec. mit einer Häufigkeit von 2 Wehen pro 10 min. für mind. eine halbe Stunde; Diagnostik durch Tokographie – Kontrollen, ggf. Wehenkalender.
- vorzeitige Zervixreifung: Diagnostik mit digitaler und sonographischer Beurteilung der Zervix, insbesondere im Verlauf zur Erkennung eines Trends.
- vaginale Blutung: meist als Zeichnungsblutungen bei zervixwirksamen Wehen; Diagnostik durch Speculumeinstellung, ultrasonographischer Ausschluß einer placentaren Blutung
- vorzeitiger Blasensprung: Diagnostik mit Speculumeinstellung und Amnicheck und ultrasonographischer Kontrolle der Fruchtwassermenge

Die Anamnese vorausgegangener Schwangerschaften liefert Hinweise hinsichtlich eines Wiederholungsrisikos für eine Frühgeburt. Zu den traditionellen klinischen Untersuchungsmethoden gehören die digitale vaginale Untersuchung und die Tokographie. Die digitale Untersuchung der Zervix nach Bishop gibt Hinweise auf den Reifegrad der Zervix (Bishop 1964). Die Tokographie zeichnet mittels transabdominellen Transducer vorzeitige Wehen auf. Die sonographische Beurteilung der Zervix als Frühgeburtsindikator in non- Risk und high-Risk Kollektiven ist Thema der vorliegenden Arbeit. Mittels Transvaginalsonographie können reproduzierbare, objektive Aussagen über Zervixlänge, Zervixbreite und Veränderungen am inneren Muttermund getroffen werden. Laborchemische Frühgeburtsmarker sind das Ansteigen des Scheiden-pH-Wertes von normalerweise 4,2 auf mehr als 4,5. Vaginale pH-Selbstmessungen während der Schwangerschaft zur Diagnose einer bakteriellen Vaginose und eine frühzeitig einsetzende Intervention konnte unter Studienbedingungen die Inzidenz der Frühgeburtslichkeit und die des vorzeitigen Blasensprungs reduzieren (Hoyme 1998).



Erhöhung des mütterlichen CRPs  $> 0,8\text{mg/l}$  und der Nachweis fetalen Fibronektins im zervikalen Sekret sind weitere Frühgeburtsindikatoren. Fetales Fibronektin (fFN) ist ein von den Trophoblasten sezerniertes Protein, das in der späten Schwangerschaft normalerweise nicht in Vaginal- und Zervikalsekreten nachweisbar ist (Moore 1999). Die Sensitivität für eine Geburt innerhalb von 7-10 Tagen bei symptomatischen Patientinnen mit positivem Test schwankt zwischen 89% - 98% (Revah 1998, Leitich 1999). Der Vorhersagewert ist in einem Normalkollektiv begrenzt, so dass der Einsatz dieser Untersuchung als Screening-Test bei allen Schwangeren nicht empfohlen wird (Hellemans 1995). Ein anderer Ansatz ist die CRH-Messung im Plasma. Die in der ersten Schwangerschaftshälfte gemessenen CRH-Spiegel korrelieren mit dem Geburtszeitpunkt und ermöglichen die Vorhersage von Termingeburten, Frühgeburten und Übertragungen (McLean 1995). Im Zervikalsekret stellt der Nachweis von Metallomatrixproteinasen (MMP'n) eine weitere diagnostische Möglichkeit dar. So wurden bei vorzeitigen Wehen erhöhte MMP-1- und bei Beginn der Wehentätigkeit erhöhte MMP-9-Spiegel beobachtet (Rajabi 1987, Lei 1995). Der Stellenwert dieses Testes ist bislang noch nicht abschließend definiert. Gleiches gilt für die Bestimmung von IL 6, das bei intraamniotischen Infektionen erhöht ist und bei dem ein Anstieg auf eine verkürzte Latenzphase bis zur Geburt hinweist (Greig 1997, Beazley 1998). Ferner wurden erhöhte Östriolspiegel im Speichel der Mutter für die Frühdiagnostik eines erhöhten Frühgeburtsrisikos beobachtet (McGregor 1995).

### **1.1.2.1 Vorzeitige Wehen und Zervixreifung**

Es gibt keine einstimmige Definition von vorzeitigen Wehen, da die Abgrenzung physiologischer Kontraktionen von vorzeitigen Wehen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko Probleme bereitet. Als Merkmale einer pathologischen Wehentätigkeit gelten Kontraktionen in einer Frequenz von mindestens zwei (25+0 SSW) bis fünf (37+0 SSW) pro Stunde, die regelmäßig und schmerzhaft und/oder zervixwirksam sind. Diese Kontraktionen müssen nach dem Erreichen der Lebensfähigkeit des Fetus (nach 24 vollendeten SSW) und vor vollendeten 37 SSW einsetzen. Man unterscheidet vorzeitige Wehen, die tatsächlich zur Frühgeburt führen (echte vorzeitige Wehen) von Kontraktionen, die nicht zur Frühgeburt führen (falsche vorzeitige Wehen). Vorzeitige Wehen, mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung, Blutungen und Infektionen sind primär ursächliche Symptome für Veränderungen an einer kompetenten Zervix. Folglich müssen sie ausgeschlossen werden, wenn man von einer Zervixinsuffizienz spricht. Diese impliziert eine schmerzlose, passive Dilatation der Zervix (Iams 1995). Als Gründe für sie werden Traumata, Konstitutionstyp und Dysfunktion genannt (Campioni 1998). Es wird

geschätzt, dass in 25% eine Zervixinsuffizienz die Ursache einer Frühgeburt ist (Michaels 1986). Bei Multigravidae kann die geburtshilfliche Anamnese auf eine drohende wiederholte Zervixreifung hinweisen. Anders bei Primigravidae, die erst durch eine Symptomatik, vaginale Untersuchung oder vaginalsonographische Befunde z.B. verkürzte Zervix, Trichterbildung am inneren Muttermund oder durch einen Fruchtblasenprolaps auffallen (Campioni 1998).

### **1.1.2.2 Früher vorzeitiger Blasensprung**

Er ist definiert als Ruptur des Amnions vor Beginn der Wehentätigkeit. Vor vollendeten 37 SSW wird er als früher vorzeitiger Blasensprung bezeichnet. Lokalisierte Ab- und Umbauvorgänge der Eihäute führen zum Verlust ihrer Reißfestigkeit (Schneider 2000). 1-4% aller Schwangerschaften enden mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung (Rizzo 1998). Durch den Blasensprung kann eine Infektion der Eihäute und des unteren Uterinsegments begünstigt werden (Lamont 1986). Unklar bleibt oft, ob eine Infektion für den Blasensprung oder der Blasensprung für eine Infektion verantwortlich ist. Schon lange ist die Assoziation zwischen einer bakteriellen Vaginose und einem frühen vorzeitigen Blasensprung bekannt und einige Arbeiten weisen eine signifikante Assoziation von *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp. und *Klebsiella* spp. mit einem vorzeitigem Blasensprung nach (Minkoff 1984, McDonald 1991).

### **1.1.3 Komplikationen und Prognose Frühgeborener**

Frühgeburten machen mit 69-83% (McCormick 1985, Morrison 1990, Copper 1993) einen erheblichen Anteil der perinatalen Mortalität aus. Die 10% extrem frühen Frühgeburten sind wiederum für 57% der Perinatalmortalität ursächlich (Keirse 1995). 90% der Frühgeburten werden nach 30 vollendeten SSW mit einer Überlebenschance von 90% geboren (Creasy 1993). Mit zunehmendem Gestationsalter steigen die Überlebenschance deutlich an. Bei Schwangerschaften mit drohenden Frühgeburten verbessert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frühgeborenen zwischen 23 und 26 SSW um 2% pro zusätzlichem Schwangerschaftstag (Black et al. 1996). Das bedeutet eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von 16% in der 23. SSW zu 57% in der 26. SSW. Vor 29 SSW ist das Schwangerschaftsalter ausschlaggebender als das Geburtsgewicht. Zu diesem Zeitpunkt haben Jungen gegenüber Mädchen eine zweifach, Mehrlinge sogar eine drei- bis vierfach erhöhte Mortalität (Creasy 1993). Bei den meisten Frühgeborenen sind es die Folgekomplikationen, die über das weitere gesundheitliche Schicksal entscheiden. Hierzu gehören das respiratorische distress Syndrom (RDS), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), intraventrikuläre Blutungen

(IVH), Zerebralparesen und die prämatüre Retinopathie und Hörstörungen. 15-20% der extrem frühen Frühgeburten erleiden langfristig neurologische Defizite (Keirse 1995). Bis nach vollendeten 36 SSW bringt jede Woche Erhaltung einer sonst unkomplizierten Schwangerschaft eine signifikante Senkung der Inzidenz des Atemnotsyndroms, bis nach vollendeten 32 SSW ebenso des persistierenden Ductus arteriosus und der nekrotisierenden Enterokolitis. Eine hochgradige Hirnblutung wird nach vollendeten 27 SSW selten und kommt nach vollendeten 32 SSW praktisch nicht mehr vor (Creasy 1993). Kinder unter 1500g erreichen nach 18 Monaten weder die Größe noch das Gewicht ihrer Altersklasse, und ca. 5,8% weisen noch in diesem Alter manifeste neurologische Symptome auf (Bylund 1996). Im Schulalter zeigen sowohl Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 750g als auch Kinder unter 1500g eine erhöhte Rate an mentaler Retardierung (IQ<70), schwerer Sehstörungen und neurologische Defizite (Hack 1994). Es wird vermutet, dass bis zu Dreiviertel aller mentalen und psychischen Behinderungen direkt auf eine Frühgeburt zurückzuführen sind (Ney 1990).

Diese epidemiologischen Daten zeigen, welche medizinische und gesellschaftliche Tragweite Frühgeburtslichkeit zur Folge hat und wie wichtig die Früherkennung und die rechtzeitige Therapie der drohenden Frühgeburt ist, um die Überlebenswahrscheinlichkeit und Lebensqualität Frühgeborener zu verbessern.

### **1.1.4 Therapie drohender Frühgeburten und Behandlungskomplikationen**

Zu den therapeutischen Maßnahmen gehören körperliche Schonung, Streßvermeidung, Hospitalisierung, Bettruhe, psychologische Betreuung, Antibiotikagabe, Cerclage und die intravenöse Tokolyse. Unterschieden wird zwischen prophylaktischen Maßnahmen bei Risikopatientinnen und der Therapie bei bereits aufgetretenen Frühgeburtssymptomen. Häufig fehlen randomisierte Studien bzgl. der Effektivität therapeutischer Ansätze. Eine Tokolyse greift am Ende der Kaskade an, die zu Kontraktionen im Uterus führt. In Deutschland werden vor allem Magnesiuminfusionen und Beta-2-Sympathikomimetika eingesetzt. Intravenös appliziertes Magnesium greift in hohen Dosen direkt am Myometrium an und wirkt relaxierend. Es wird in der Regel mit Betamimetika kombiniert verabreicht, was eine geringere Dosis beider Substanzen ermöglicht (Hatjis 1987). Durch eine Stimulation der Beta-2-Rezeptoren kommt es zu einer intrazellulären Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphats, welches die Phosphorylierung von Myosin verhindert. Durch seine Gabe konnte allerdings bisher keine Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden (Higby 1999).

Es konnte gezeigt werden, dass bei intravenöser Applikation lediglich die Häufigkeit von Geburten innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn signifikant reduziert werden kann. Die Tokolyse bringt damit aber einen wichtigen Zeitgewinn zur fetalen Lungenreifeinduktion.

Neben dem Myometrium wird die gesamte übrige glatte Muskulatur, einschließlich der Bronchien und der Gefäßmuskulatur, relaxiert. Hieraus ergeben sich eine Vielzahl von Nebenwirkungen und Komplikationen (Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypotension, Lungenödem, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und selten mütterliche Todesfälle) sowohl bei der Schwangeren als auch beim Fetus, die eine strenge Indikationsstellung dieses hochpotenten Präparates erfordern. Die Bolustokolyse, bei der das Betamimetikum mit kurzer Halbwertszeit pulsatorisch über eine Spritzenpumpe appliziert wird, gilt als nebenwirkungsärmer bei gleicher Effektivität als die kontinuierliche Gabe (Spätling 1989). Echte vorzeitige Wehen lassen sich mit einer oralen Applikation der Betasympathomimetika nicht behandeln (Grospietsch 1999).

Prostaglandinsynthesehemmer sind den synergistischen Betamimetika in ihrer Wirkung überlegen und können eine Verlängerung der Schwangerschaft bewirken. Während die Nebenwirkungen bei der Schwangeren milder ausfallen als bei den  $\beta$ -Sympathomimetika, limitieren potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen beim Feten ihren Einsatz. Vor 30+0 SSW kann es zum Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommen (Moise 1993) und in 5-10% wird eine Abnahme der intrauterinen Urinproduktion beobachtet, die sich allerdings nach Ende der Therapie wieder normalisiert (Hickok 1989). Weitere potentielle Tokolytika sind Calciumantagonisten, NO-Donatoren und Oxytocinantagonisten (Gillin 1994, McCombs 1995, Buhimschi 1996, Garfield 1998, Akerlund 1999).

Bei Schwangeren mit vorzeitiger Zervixreifung kann mit Hilfe einer Cerclage versucht werden, eine Frühgeburt zu vermeiden. Einige Studien weisen darauf hin, dass durch eine Cerclage die Frühgeburtenrate gegenüber einem Kollektiv ohne Cerclage gesenkt werden kann (Harger 1980, Hägele 1985). Neuere Studien kamen zu gegenteiligen Ergebnissen (Berghella 1999).

Auch der Stellenwert einer prophylaktischen oder therapeutischen Cerclage bei Schwangeren mit einem hohen anamnestischen Risiko oder aktuellem Befundrisiko für eine drohende Frühgeburt ist nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer größerer randomisierter Studien. Einige Autoren empfehlen Frauen mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt oder bei Kontraindikationen für eine Cerclage die Einlage eines Pessars (Newcomer 2000).

Die Lungenreifeinduktion ist bei ersten Symptomen einer drohenden Frühgeburt zwischen 24 und 34 vollendeten SSW indiziert. 1972 beschrieben Liggins und Howie, dass antenatal an die Schwangere applizierte Glukokortikoide das Auftreten neonataler Komplikationen, wie

Atemnotsyndrom, Hirnblutungen und nekrotisierender Enterokolitis verringern und zu einer signifikanten Reduktion der neonatalen Mortalität führen. Betamethason und Dexamethason sind die gebräuchlichsten Glukokortikoide (Creasy 1993, Avery 1998). Ihre maximale Wirkung liegt zwischen 24 Stunden und sieben Tagen. Als alternative Methoden wurden Schilddrüsenhormone, Ambroxol, zyklisches AMP, Aminophyllin, Östrogene, Progesteron und andere Betamimetika zum Teil unter Studienbedingungen (TRH und Ambroxol) angewendet, ohne sich durchzusetzen (Ragosch 1995).

## **1.2 Anatomie und Physiologie der Zervix in der Schwangerschaft**

Die Cervix uteri stellt das 3-4 cm lange untere Drittel des Uterus dar. Sie unterteilt sich in die Portio supravaginalis (beginnend am Isthmus uteri) und die zapfenförmig in die Scheide ragende Portio vaginalis. Die Grenze zwischen Uteruskavum und Zervikalkanal wird als Os internum (innerer Muttermund) bezeichnet. Die Schleimhaut des Zervikalkanals besitzt schleimbildende verzweigte Drüsen. Das Sekret zeigt Konsistenzschwankungen im Zyklusverlauf. Gleichzeitig bietet der während der Schwangerschaft zähe Schleimpfropf Schutz vor aufsteigenden Infektionen. Das Os externum (äußerer Muttermund) befindet sich am unteren Ende der Zervix. Es ragt auf der Portio vaginalis in die Scheide und liegt hier dem oberen Drittel der Vaginalhinterwand an. Beim nichtschwangeren Uterus geht der Zervikalkanal weitgehend kontinuierlich in das Endometrium über. Die Zervixlänge ist der Abstand zwischen Os internum und Os externum. Die Zervixbreite ist die Länge der Strecke zwischen Vorder- und Hinterwand der Portio vaginalis. Sie wird in der Zervixmitte orthogonal zum Zervikalkanal gemessen. Die Zervix besteht neben 5-10% glatter Muskulatur zu 90-95% aus Bindegewebe, das sich aus kollagenen Fibrillen, Mukopolysacchariden und einem geringen Anteil an elastischen Fasern zusammensetzt. Die Zervix enthält eine von Fibrozyten synthetisierte und sezernierte extrazelluläre Matrix. Die extrazelluläre Matrix setzt sich aus ca. 75-80% Wasser und Kollagen zusammen. Die Zervix hat während der Schwangerschaft die Funktion, die Fruchthöhle nach außen zu verschließen und muß sich bei Reife des Kindes zu einem Durchtrittskanal von ca. 10 cm Weite eröffnen. Während dieser Zeit sorgen anabole Stoffwechselvorgänge im Sinne einer gesteigerten Protein-, Proteoglykan- und Glykoprotein- (z.B. Fibronectin) Synthese und deren definierte Wechselwirkungen für die Herstellung und Aufrechterhaltung der in dieser Phase essentiellen Verschlussfunktion der Zervix. Hormone steuern über die Fibroblastenaktivität diese Synthese (Winqvist 1987). Über dies hinaus müssen solche Veränderungen in mehreren Schwangerschaften wiederholbar sein.

Die physiologische Reifung der Zervix führt zu einer Metamorphose der Organfunktion. Sie geschieht nicht durch eine passive Dehnung des Verschlussorgans sondern in einem aktiven und dynamischen Prozeß, der sich in den letzten vier Schwangerschaftswochen vor der Geburt abspielt (Hendricks 1970). Zu Beginn der Geburt kommt es zur Verkürzung und Erweichung der Zervix, der Zervixreifung. Gleichzeitig löst sich der schützende Schleimpfropf. Diskutiert wird

derzeit, welche genauen Faktoren letztlich diese Zervixreifung mit den im Weiteren beschriebenen Veränderungen zum physiologischen Geburtsbeginn wie zu einem verfrühten Zeitpunkt auslösen. Der Zervikalkanal weitet sich und bei der vaginalen Tastuntersuchung ist eine Progression festzustellen. Bei zunehmender Erweichung und Eröffnung des Zervikalkanals kann es zur Trichterbildung am inneren Muttermund kommen. Die vaginale Tastuntersuchung wird ohne apparative Voraussetzungen oder Hilfsmittel durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind dadurch in hohem Maße untersucherabhängig, subjektiv, nicht standardisierbar und schwer reproduzierbar (Machui 1995). Hinsichtlich der Beurteilung der Zervix bei der vaginalen Untersuchung können verschiedene Orientierungssysteme angewandt werden. Üblich ist die Untersuchung nach dem Bishop Score (siehe Tab.1)

**Tab.1** Zervixscore nach Bishop 1964

<i>Zervixscore</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Portiollänge</b>	2 cm	1 cm	0,5 cm	verstrichen
<b>Portiokosistenz</b>	Derb	Mittelweich	weich	weich
<b>Portiollage</b>	sakral	mediosakral	zentriert	zentriert
<b>Muttermundsdilatation</b>	< 1 cm	1-2 cm	3-4 cm	> 4cm
<b>Höhenstand vorangehender Kindsteil</b>	3cm über ISE	2 cm über ISE	Kopf eingetreten	weiteres Tieferetreten

Bei einer Gesamtpunktzahl von >3 Punkten muß von einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt ausgegangen werden. Limitierend in der Verwendung des vaginalen Tastbefundes ist sein Unvermögen die echte Zervixlänge zu erfassen, da ein erheblicher Anteil der Zervix in der Tiefe nach den Umschlagfalten der Fornices der digitalen Untersuchung nicht mehr zugänglich ist. Das bedeutet, daß der innere MM sich bei geschlossenem äußeren MM der Beurteilung entzieht. Dennoch bleibt die vaginale Tastuntersuchung sub partu zur Beurteilung des Geburtsfortschrittes unentbehrlich.

In der Schwangerschaft ermöglicht die Transvaginalsonographie eine exakte Beurteilung der oberen Zervixabschnitte. Sie ermöglicht neben der Visualisierung des inneren MM, eine reproduzierbare, im wesentlichen vom Untersucher unabhängige exakte Messung der Zervixlänge. Der Stand der Technik bietet hochauflösende Sonden zur Detaildarstellung der Strukturen, der transvaginale Zugangsweg eine organnahe Exploration. Die Sonographie hat auch zu der Erkenntnis verholfen, dass das Verstreichen der Zervix am inneren Muttermund beginnt. Sonographisch verkürzt sich die Zervixlänge ab der 20. SSW. Mit 24-28 SSW hat sie einen Mittelwert von 35-40 mm, während sie nach 32 SSW nur noch 30-35 mm lang ist (Iams

1997). Der innere Muttermund öffnet und schließt sich im zweiten und frühen dritten Trimenon ohne palpable Kontraktionen und formt sich zu einem Trichter. Dieser kann verschiedene Formen annehmen, die mit den Großbuchstaben T,Y,V und U beschrieben werden (Iams 1997). Es kann auch zu einer Dilatation des gesamten Zervikalkanals kommen. Boozarjomehri beschrieb bereits 1994 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Trichterbildung und Zervixverkürzung und einer kürzeren Dauer von induzierten Wehen.

Bei der Reifung der Zervix zeigt sich auf geweblicher Ebene eine vermehrte Wassereinlagerung und Volumenzunahme. Dies geschieht durch Kollagenabbau und eine vermehrte Anreicherung von hydrophilen Glykosaminoglykanen. Der Kollagenabbau in der Zervix wird durch proteolytische Enzyme (z.B. Proteasen) ausgelöst, begleitet von einem sterilen entzündlichen Infiltrat. Darauf folgt die Wassereinlagerung ins Extrazellulärgewebe. Die Muttermundseröffnung vollzieht sich in wenigen Stunden. Durch diese Veränderungen in der Struktur der Zervix kommt es zur tastbaren Erweichung, Eröffnung des Zervikalkanals und zur nachfolgenden Ausschüttung von Uterotonika. Endogen werden vor allem Prostaglandine, Oxytocin, Östrogene und Noradrenalin produziert. Als Ursache für die Bildung der proteolytischen Enzyme wird die über Hormone, entzündliche Zytokine und mechanische Reize (Wehen, Überdehnung) stimulierte Prostaglandinausschüttung in der Chorion-Deziduagrenzschicht diskutiert (Osmers 1992).



### **1.3 Ultraschall in der Diagnostik vorzeitiger Zervixreifung**

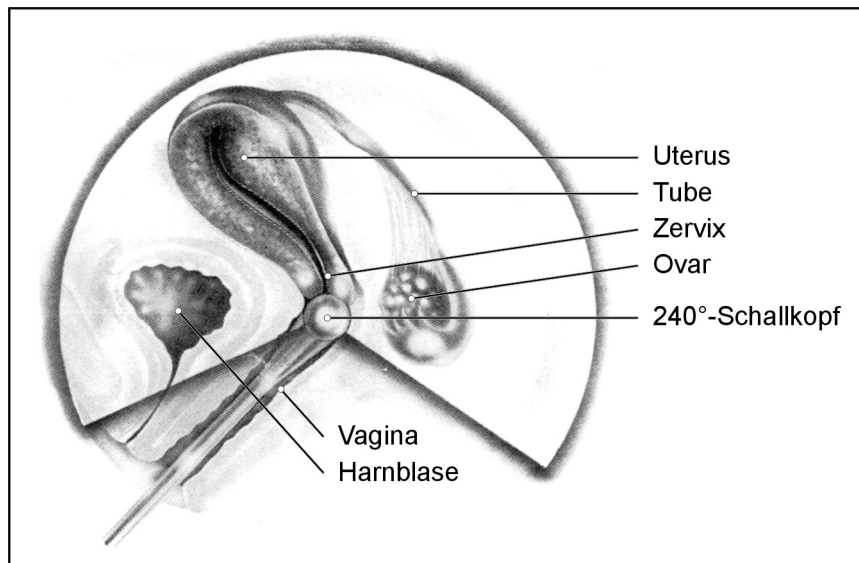
Als vorzeitige Zervixreifung wird eine Verkürzung und Auflockerung des Zervixgewebes mit Erweiterung des Zervikalkanals auf mehr als 1 cm vor vollendeten 37 SSW bezeichnet. Kriterien für eine vorzeitige Zervixreifung sind die stille Eröffnung der Zervix ohne Schmerzen, mit spürbaren Wehen oder Blutungen, Klaffen des Muttermundes bis auf 2-3 cm bei mehr oder weniger verstrichener Zervix oder ein hernienartiger Fruchtblasenprolaps (Bulging).

Den Begriff der Zervixinsuffizienz bezeichnet eine Eröffnung des Zervikalkanals ohne merkbare Wehentätigkeit aufgrund von konstitutioneller Bindegewebsschwäche und/oder posttraumatischen Muttermundsschäden.

Der Ultraschall erhielt zu Beginn der 40er Jahre experimentell Einzug in die medizinische Diagnostik. Der österreichische Neurologe Dussik berichtete 1942 erstmals über eine von ihm „Hyperphonographie“ benannte Methode. 1957 gelangen Ian Donald in Glasgow erstmals Ultraschallaufnahmen von Feten. Krause und Soldner entwickelten 1965 das Echtzeitverfahren, welches heute für die geburtshilflichen Untersuchungen verwandt wird (Sohn 1995). Ende der 70er wurde der Grundstein der sonographischen Zervixbeurteilung gelegt (Sarti 1979). Der Durchbruch in der Vaginalsonographie gelang mit den modernen frontal abschallenden, mechanischen oder elektronischen stabförmigen Sektorscannern. Diese erfassen unterschiedliche Winkel zwischen 90° und 240°. Der vaginale Zugang weist gegenüber der Abdominalsonographie durch Ausnutzung der physikalischen Gegebenheiten eine deutliche Verbesserung der sonographischen Evaluation des inneren Genitale auf. Nicht selten stören bei der transabdominalen Sonographie schallabsorbierende Bauchdecken oder Darmgasüberlagerungen. Der transvaginale Zugang hingegen ermöglicht dem Schallkopf wenige Zentimeter an die zu untersuchenden Organe heranzukommen. Die Frequenzen der Transvaginalsonden liegen zwischen 5,0 und 7,5 Megahertz (MHz) und erlauben ein höheres Auflösungsvermögen als die Abdominalsonden, deren Frequenzspektrum in der Regel zwischen 3,0 bis 5,0 Mhz liegen. Die verminderte Eindringtiefe von Sonden mit höheren Frequenzen werden durch den transvaginalen Zugang kompensiert. Insgesamt bietet die Transvaginalsonographie eine verbesserte Korrelation zwischen Auflösungsvermögen, Eindringtiefe und Frequenz.

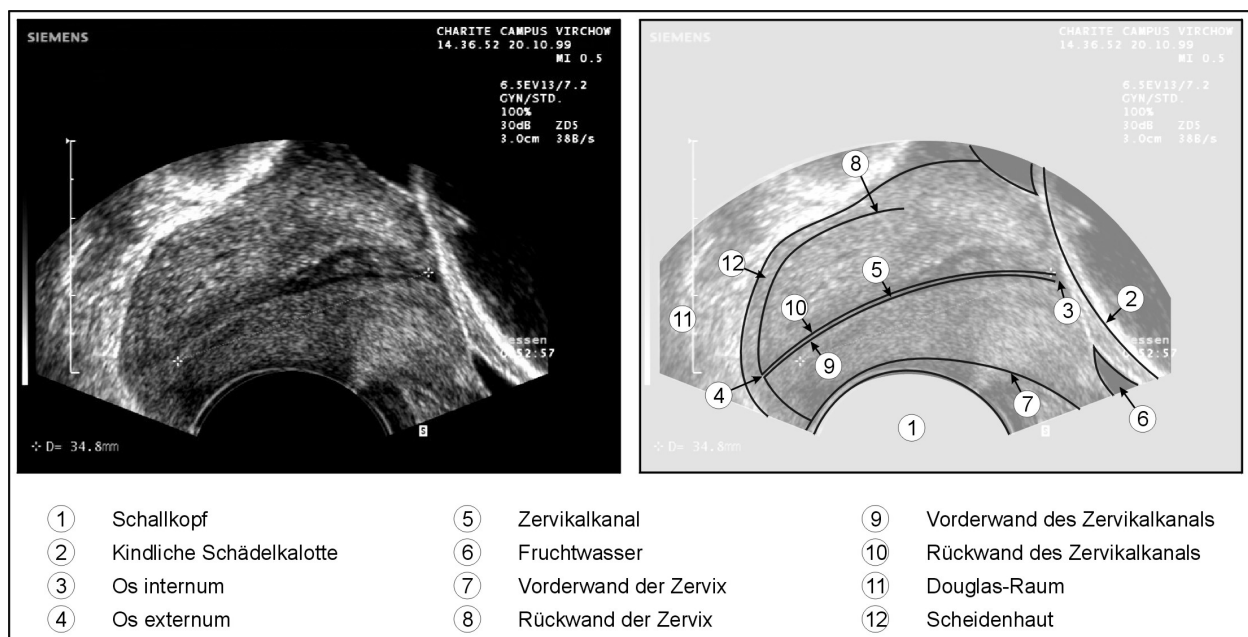
In Abb.2 ist der Situs des weiblichen inneren Genitale im Längsschnitt dargestellt. Die Sonde liegt in der schematischen Abbildung an der Portiooberfläche. Der direkte Zugang ins kleine

Becken gewährleistet gute Untersuchungsbedingungen. Die Untersuchung erfolgt bei leerer Harnblase. Die Binnenstrukturen werden im Detail hochauflösend darstellbar.



**Abb.2** Schematische Darstellung des weiblichen Genitale in der Transvaginalsonographie, Längsschnitt

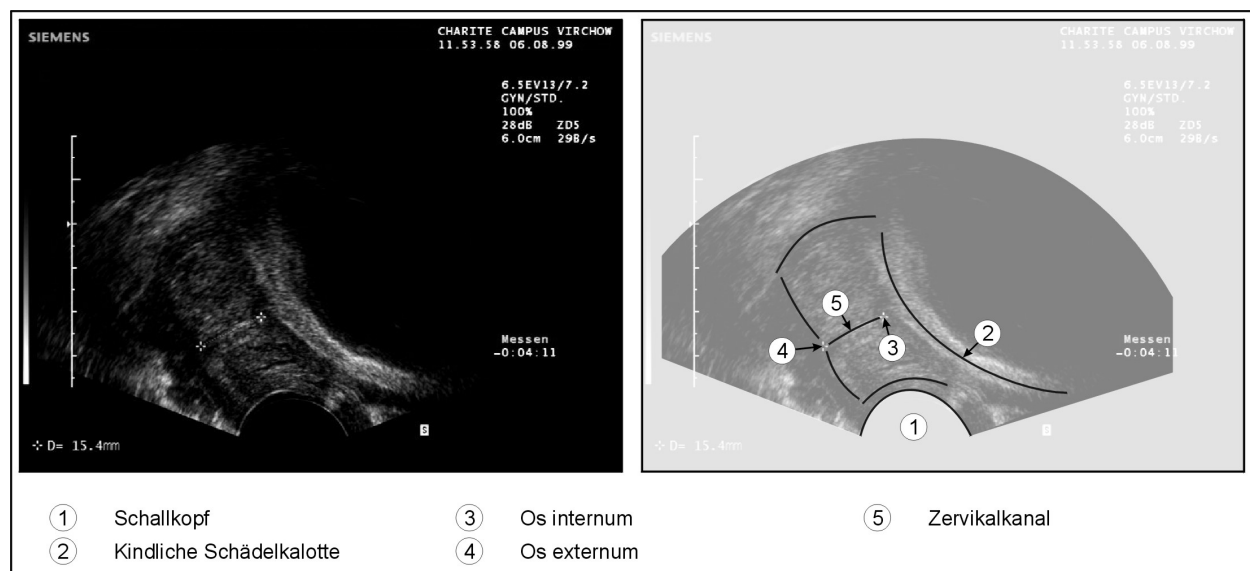
In der Transvaginalsonographie des nichtgraviden Uterus und zu Beginn der Schwangerschaft gehen Zervix und unteres Uterinsegment kontinuierlich ineinander über. Dennoch ist über die Darstellung der zervikalen Mukosa der Zervikalkanal bis zum inneren Muttermund abgrenzbar. Sobald sich das Uteruskavum in der Schwangerschaft entfaltet, ist die Zervix leicht abgrenzbar. Sie wird im Längsschnitt dargestellt und in ihrer gesamten Länge beurteilbar (Abb.3)



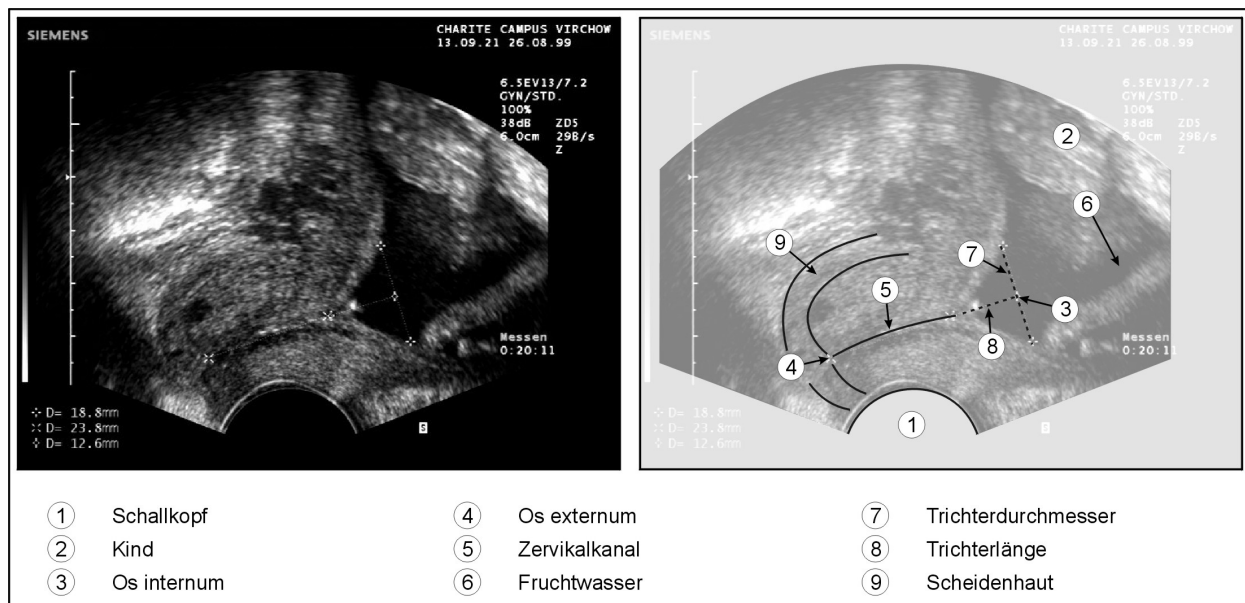
**Abb.3** Sonographische Darstellung der Zervix mit Schemazeichnung

Das Os internum befindet sich am proximalen, das Os externum am distalen Ende des Zervikalkanals. Diese liegt meist der hinteren Scheidenwand an. Das Os externum läßt sich durch den Struktur- und Dichteunterschied zwischen Zervix- und Scheidengewebe abgrenzen. Die Zervixlänge wird zwischen Os internum und Os externum gemessen. Im physiologischen Zustand stellt sich das Zervixgewebe homogen echogen mit geschlossenem inneren und äußeren Muttermund dar. Zentral hebt sich das echoarme Bild des Zervikalkanals ab. Im Querschnitt ist die Zervix rundoval als echogene Formation mit zentral echoarmem Areal (Zervikalkanal) charakterisiert. Im Verlauf der Schwangerschaft verkürzt sich kontinuierlich die geschlossene Zervix. Beim Auftreten von Wehen kommt es zur stärkeren Verkürzung und Verplumpung der Zervix und ggf. zum Klaffen des Os internum. Etwa 24 Stunden vor der Geburt verkürzt sich die Zervix soweit, daß die Breite der Zervix die Länge übertrifft. Treten diese Veränderungen vorzeitig im Verlauf der Schwangerschaft auf, können sie auf eine ausgeprägten vorzeitigen Zervixreifung mit drohender Frühgeburt hinweisen. Folgende vier Kriterien sind zu beachten:

- Verkürzung der Zervixlänge (Abb.4),
- trichterförmige Eröffnung des Zervikalkanals (Abb.5) sowie
- Bulging, d.h. Fruchtblasenprolaps in den Zervikalkanal (Abb.6)

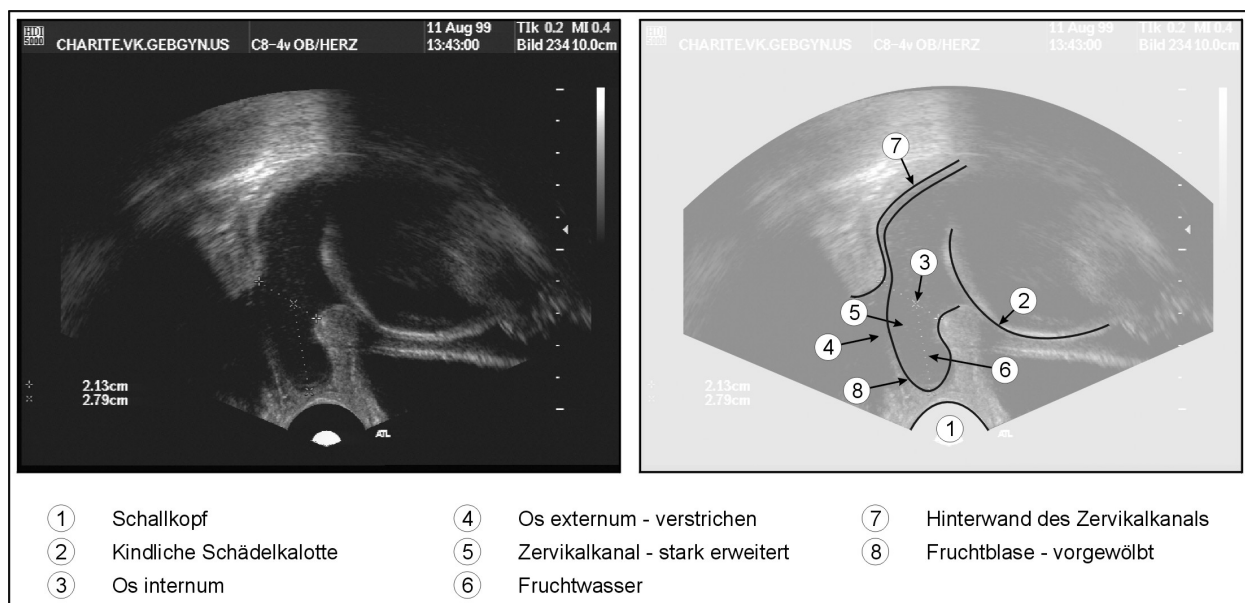


**Abb.4** Sonographische Darstellung einer auf 15mm verkürzten Zervix mit Schemazeichnung



**Abb.5** Sonographische Darstellung der Zervix mit Trichterbildung am Os internum mit Schemazeichnung

In Abb.5 ist am Os internum eine dreieckige Trichterbildung zu erkennen. Trichterdurchmesser und Trichterlänge sind meßbar.



**Abb.6** Sonographische Darstellung der Zervix mit Bulging der Fruchtblase in den Zervikalkanal mit Schemazeichnung

Erste ausschließlich transabdominal durchgeführte Studien aus den 80er Jahren bestätigten die Zusammenhänge zwischen sonographischer Zervixverkürzung und Frühgeburtlichkeit (Brook 1981, Comparetto 1981, Michaels 1986, Varma 1986). Brown et al. publizierten 1986 die erste Studie zur transvaginalsonographischen Zervixbeurteilung, der aufgrund der besseren

Zervixdarstellung die transabdominellen Untersuchungen ablöste (Brown 1986, Kushnir 1990, Bloechle 1994). Einige Studien untersuchten Normalkollektive, um Normwerte für die Zervix festzulegen (Kushnir 1990, Tongsong 1997, Dijkstra 1999), weitere Studien überprüften die Methode als Screening für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko (Andersen 1990, Bloechle 1994). Alle Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen kurzer Zervixlänge und drohender Frühgeburt her. Die transvaginalsonographische Zervixbiometrie wurde auch mit dem Palpationsbefund verglichen (Gomez 1994, Sonek 1998). Es herrscht Konsens darüber, dass die Vaginalsonographie nicht nur objektiver sondern auch genauer und durch die mögliche Beurteilung des inneren Muttermundes auch ausführlicher ist.

Obwohl die transperineale oder auch translabiale Ultraschalluntersuchung in ihren Ergebnissen der transvaginalen gleich zu sein scheint (Kurtzman 1998), gilt die transvaginale Sonographie heute als die Standardmethode zur Beurteilung des Zervixbefundes. Die dreidimensionale Ultraschalltechnik führte nicht zu weiteren Erkenntnissen in der Zervixsonographie (Hösli 1999).

## 2 Fragestellungen

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde prospektiv untersucht, inwieweit mit der transvaginalsonographischen Zervixbeurteilung in der 22. und 32. SSW das Frühgeburtsrisiko in einem strikten **low-Risk Kollektiv (Gruppe A und B)** vorhergesagt werden kann.

Nach Partus wurden die Patientinnen anhand des Geburtszeitpunktes in zwei Gruppen eingeteilt:

**Gruppe A:** Patientinnen mit einer Geburt vor vollendeten 37 SSW, d.h. Frühgeburtsgruppe

**Gruppe B:** Patientinnen mit einer Geburt nach vollendeten 37 SSW, d.h. Termingeburtsgruppe

### **Folgende Fragen wurden untersucht:**

- Wie stellt sich mit 22 SSW und 32 SSW in einem Low-Risk Kollektiv die Zervixlänge, die Zervixbreite, die Trichterbildung und der innere Muttermund beim Valsalva-Preßversuch transvaginalsonographisch da ?
- Wie korreliert mit 22 SSW und 32 SSW die durchschnittliche Zervixlänge- und breite mit einer Frühgeburt ?
- Haben Schwangere, die eine Frühgeburt erleiden, signifikant häufiger eine Trichterbildung und/oder häufiger einen positiven Valsalva-Preßversuch mit 22 SSW und 32 SSW als Schwangere, die eine Termingeburt erreichen ?
- Welcher Parameter hat den höchsten prädiktiven Wert für ein low-Risk Kollektiv und gibt es für diesen Parameter einen cut-off mit 22 SSW und 32 SSW ?

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde prospektiv der prädiktive Wert der transvaginalsonographischen Zervixbiometrie zur Beurteilung des Frühgeburtsrisikos bei Frauen eines high-Risk Kollektivs mit vorzeitigen Wehen und/oder Zervixreifung (**Gruppe C und D**) untersucht.

Nach Partus wurden die Patientinnen anhand des Geburtszeitpunktes in zwei Gruppen eingeteilt:

**Gruppe C:** Patientinnen mit einer Geburt vor vollendeten 37 SSW, d.h. Frühgeburtsgruppe

**Gruppe D:** Patientinnen mit einer Geburt nach vollendeten 37 SSW, d.h. Termingeburtsgruppe

**Folgende Fragen wurden untersucht:**

- Wie unterscheiden sich die Zervixparameter bei Aufnahme hinsichtlich der Frühgeburten und Termingeburten im high-Risk Kollektiv ?
- Wie unterscheiden sich Einlings- von Mehrlingsschwangerschaften im high-Risk Kollektiv hinsichtlich der Zervixparameter und dem Frühgeburtsrisiko ?
- Welches Intervall von Aufnahme bis zur Geburt lässt sich anhand der Zervixparameter im high-Risk Kollektiv abschätzen ?
- Welche Zervixparameter sind signifikant bei Aufnahme für eine Frühgeburt im high-Risk Kollektiv ?
- Welche Wahrscheinlichkeiten lassen sich bei Aufnahme für eine Frühgeburt im high-Risk Kollektiv berechnen ?
- Welches Relative Risiko für eine Frühgeburt nach Perzentilgruppen der Zervixlänge lässt sich im high-Risk Kollektiv berechnen ?
- Welche anamnestischen und geburtsmedizinischen Einflussfaktoren (Einzelfallanalyse) sind signifikant bei Aufnahme für eine Frühgeburt im high-Risk Kollektiv ?

Die Ergebnisse sollen zu einer besseren Risikoeinschätzung hinsichtlich einer Frühgeburt der Patientinnen beitragen und dadurch ein individuelles therapeutisches Vorgehen ermöglichen.

## 3 Patientinnen und Methodik

### 3.1 Patientinnen des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B)

Im ersten Teil der Arbeit wurden im Funktionsbereich Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité, Campus Virchow Klinikum, **154 Schwangere (Gruppe A und B)** prospektiv untersucht. In diesem Rahmen wurden alle Schwangeren, die zum Feindiagnostik-Ultraschall mit  $\pm 22$  SSW zur Untersuchung kamen, auf die dargestellten Ausschlusskriterien hin überprüft, bei Erfüllen der Kriterien im ausführlichen Gespräch über die Untersuchung und die Studie aufgeklärt und nach Einwilligung untersucht. Bei der Erstuntersuchung wurde mit der Patientin ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt und folgende anamnestische Daten erhoben: Alter, Graviditäts- und Paritätsstatus, Vorkommen von Aborten, Interruptiones und Frühgeburten, Schwangerschaftsalter bei früheren Geburten, vorausgegangene Konisation, Vorliegen von Genitalanomalien, allgemeine Eigen – und Familienanamnese und Nationalität. Das Gestationsalter wurde anhand der Scheitelsteißlänge der frühen Ultraschalluntersuchung gegebenenfalls korrigiert.

Ziel des ersten Teils der Arbeit war, ein reines low-Risk Kollektiv hinsichtlich eines Frühgeburtsrisikos zusammenzustellen. Die eingeschlossenen Patientinnen dieses Kollektivs wurden mit 32 SSW zu einer Verlaufskontrolle wieder einbestellt. Die Untersuchungen wurden mindestens fünf Minuten lang durchgeführt und die Messungen drei Mal wiederholt. Definitionsgemäss wurde der kürzeste Wert für die Berechnung berücksichtigt. Es ergaben sich keine Probleme bei der Visualisierung des inneren oder äusseren Muttermundes und der Zervixlängenmessung.



### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien des low-Risk Kollektivs

Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen erfüllten folgende Kriterien:

**Einschlusskriterien waren:**

Einlingsschwangere zwischen 20.- 22. SSW und 30.- 32. SSW, die zur Feindiagnostik und Verlaufskontrolle untersucht wurden, kein Ausschlusskriterium aufwiesen und damit ein ausschließliches low-Risk Kollektiv darstellten.

**Ausschlusskriterien waren:**

Anamnestisch:

vorausgegangene Früh- / Totgeburten, > 2 Fehlgeburten / Aborte, > 2 Kürettagen  
eine Konisation, Zervix-Myome, Genital-Anomalien

im Verlauf der Schwangerschaft nach 22 SSW:

Untergewicht, Anämie oder Blutungen in der Schwangerschaft, Zervix-Infektion während der Schwangerschaft, fetale Fehlbildungen, ein Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit (vor vollendeten 37 SSW) oder klinische Zeichen der drohenden Frühgeburt, eine iatrogene Frühgeburt.

Traten obige Kriterien erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft auf, führte das zum nachträglichen Ausschluß aus der Studie. Es wurde so ein Kollektiv an Schwangeren gebildet, daß die derzeit bekannten Faktoren für eine Frühgeburt ausschließt.

### 3.2 Patientinnen des high-Risk Kollektivs (Gr.C/D)

Für den zweiten Teil der prospektiven Studie wurden **259 Schwangere (Gruppe C und D)** in die Studie eingeschlossen. Sie waren mit den Diagnosen vorzeitige Wehen und/oder Zervixreifung entweder von ihren Frauenärzten eingewiesen oder als Notfall in die Klinik aufgenommen worden. Mit dieser Symptomatik stellten sie ein Risikokollektiv für eine Frühgeburt dar. Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes wurde bei allen eine Tokolysetherapie durchgeführt. 39 Patientinnen schieden aufgrund einer späteren Einleitung, einer primären Sektio oder wegen Datenmangels aus. 220 Risikopatientinnen konnten in die Berechnungen einbezogen werden. Unter den Schwangerschaften waren 196 Einlingsschwangerschaften, 22 Geminischwangerschaften und je eine Drillings- bzw.

Vierlingsschwangerschaft. Die Mehrlingsgraviditäten wurden getrennt von den Einlingsgraviditäten ausgewertet. Die Patientinnen der **Gruppe C und D** wurden vor der Ultraschalluntersuchung mit einer sterilen SpekulumEinstellung untersucht. Bei allen Patientinnen wurde ein Blasensprung ausgeschlossen. Für die Auswertung der **Gruppe C und D** wurde wie in den Untersuchungen der **Gruppe A und B** ausschliesslich der kürzeste Wert des Aufnahmebefundes berücksichtigt. Die Untersuchung wurde mindestens fünf Minuten lang durchgeführt und dabei die Messung drei Mal wiederholt. Es ergaben sich auch bei verkürzter Zervix bei keiner Patientin Probleme mit der Darstellung des inneren oder äusseren Muttermundes und der Zervixlängenmessung.

### **3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien des high-Risk Kollektivs**

Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen erfüllten folgende Kriterien:

#### **Einschlusskriterien waren:**

Schwangerschaften zwischen 20.-35. SSW mit der Aufnahmediagnose vorzeitige Wehen und/oder Zervixreifung und tokolysepflichtigen Wehen

#### **Ausschlusskriterien waren:**

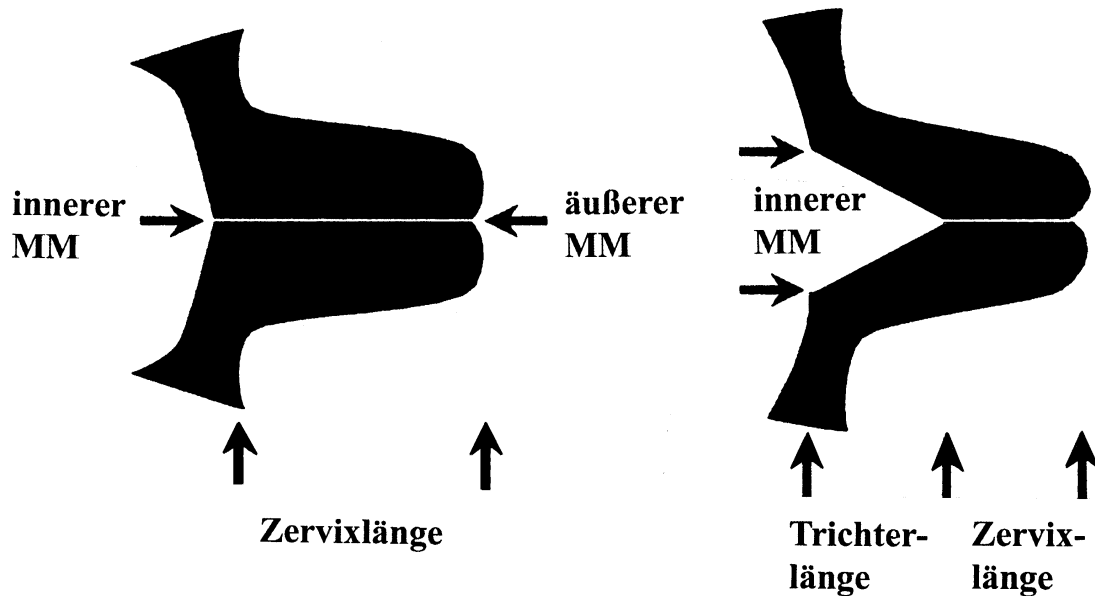
Blutung und/oder Blasensprung bei stationärer Aufnahme, durchgehende Eröffnung des Zervikalkanals, eine vorausgegangene Konisation, Genitalanomalien und Myome, die keine ultrasonographische Beurteilung der Zervix ermöglichen, fetale Fehlbildungen, ein Polyhydramnion und die iatrogene Beendigung der Schwangerschaft

Die meisten Patientinnen der **Gruppen A-D** dieser Studie kamen zur Geburt in die Klinik für Geburtsmedizin der Charité, Campus Virchow Klinikum. Ihre Geburtsdaten konnten dem Kreissaalcomputer entnommen werden. Fand die Geburt außerhalb der Klinik für Geburtsmedizin statt, wurden die behandelnden Frauenärzte oder die Patientinnen angeschrieben. 15 Patientinnen schieden aus der Studie aus, weil kein Geburtstermin ermittelt werden konnte. Patientinnen, deren Kinder nach einer Geburtseinleitung (n=13) oder durch eine primäre Sektio (n=11) geboren wurden, wurden ausgeschlossen.

### 3.3 Untersuchungsmethode Transvaginalsonographie (TVS)

Sowohl mit 22 SSW und 32 SSW (**Gruppe A und B**) als auch bei den Patientinnen mit vorzeitigen Wehen (**Gruppe C und D**) wurde nach folgendem standardisierten Schema untersucht: Die TVS wurden vom Autor der Klinik für Geburtsmedizin im Bereich Pränatale Diagnostik, Campus Virchow Klinikum der Charité, durchgeführt. Sie erfolgte im Rahmen des 22 und 32 Schwangerschaftswochen-Screenings additiv zum Fehlbildungsscreening bzw. zum Wachstumsscreening (**Gruppe A und B**). Im High Riskkollektiv der **Gruppe C und D** gehört die Untersuchung zur routinemäßigen Aufnahmeuntersuchung bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen oder Zervixreifung. Diese Untersuchungen wurden vom Autor oder zum Teil von diensthabenden Aufnahmeärzten durchgeführt und bildlich dokumentiert und hinsichtlich einer validen Messung überprüft. Alle Untersuchungen wurden mit den Systemen Sonoline, Elegra der Firma Siemens®, HDI 5000 der Firma ATL® und der Firma Acuson Gerätetyp 128 XP/4 mit einer 7,5 MHz-Vaginalsonde durchgeführt. Die Befunde wurden mithilfe eines digitalen Bildspeichersystems der Firma Viewpoint® archiviert. Die Untersuchung erfolgte nach der in der Literatur beschriebenen Vorgehensweise mit leerer Harnblase. Der Schallkopf wurde nach Abdeckung mit einem sterilem Kondom vorsichtig in die Fornix anterior der Vagina eingeführt. Im Longitudinalschnitt wurden das Os externum, das Os internum, der Zervikalkanal und die Zervixmukosa dargestellt. Die Zervixlänge kann durch Druck des Schallkopfes auf die Zervix elongiert werden. Aus diesem Grund wurde der Schallkopf nach Darstellung des Zervikalkanals so weit zurückgezogen bis der Kontakt fast verloren ging. Anschließend wurde die Sonde mit sanftem Druck vorgeschoben, bis die Darstellung exakt war. Das Verhältnis von vorderer und hinterer Muttermundlippe sollte 1:1 betragen. Zur korrekten orthograden Ansicht ist eine komplette Darstellung der echoarmen Mukosa des Zervikalkanals nötig. Zur Verringerung des Messfehlers vergrößerten die Untersucher den Bildausschnitt der Zervix auf 75% des Monitorbildes. In dieser Einstellung wird die Zervixlänge durch Markierungen an der V-förmigen Einkerbung am inneren MM und am dreieckigen Areal auf der Portiooberfläche gemessen. Die Abgrenzung zwischen Portio und anliegender Scheidenwand ist sorgfältig darzustellen. Die Scheidenwand darf nicht mitgemessen werden. Desweiteren kann in der Längsdarstellung der Zervixkanal hinsichtlich einer langstreckigen Dilatation oder einer Trichterbildung am Os internum beurteilt werden (Hösli 2000). Folgende Parameter wurden bestimmt: Länge des geschlossenen Zervixanteils (Zervixlänge), Vorkommen eines Trichters, falls vorhanden Trichterlänge und Trichterweite (entsprechend der inneren

Muttermundsöffnung). Es wurde zusätzlich der gängige Zervixindex (Trichterlänge +1/Zervixlänge) berechnet (Gomez 1994). Die Abbildung links zeigt die Ermittlung der Meßwerte bei geschlossenem Os internum, rechts bei einer Trichterbildung am Os internum.

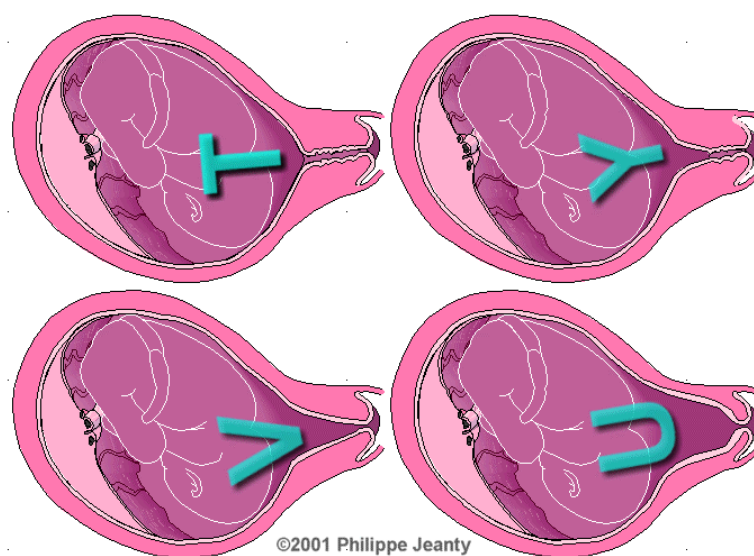


**Abb.7** Zervixparameter nach Gomez 1994

Trichterbildungen wurden bezüglich der Länge, Durchmesser und Form beurteilt und vermessen.

In Abb.8 sind die verschiedenen, zu erwartenden Trichterformen dargestellt.

Es wird unterschieden in "Kein Trichter", "Leichter Trichter", "U-Trichter" und "Y-Trichter".



**Abb.8** Trichterformen der Zervix nach Jeanty 2001

Vorangehende Kindsteile oder ein tiefe Plazentalokalisation beeinträchtigten die Beurteilung nicht. Im low-Risk Kollektiv wurde zusätzlich die Zervixbreite (**nur bei Gruppe A und B**) in derselben Einstellung in der Mitte zwischen innerem und äußeren Muttermund erhoben. Die Stabilität des inneren MM wurde durch ein Valsalva-Manöver überprüft. Dazu wurde die Patientin aufgefordert, für einige Sekunden die Luft anzuhalten und leichten abdominalen Druck auszuüben. In dieser Einstellung wurde die minimale Zervixlänge gemessen. Unter den definierten Bedingungen wurde die Messung dreimal wiederholt und der kürzeste Wert dokumentiert. Verkürzte sich die Zervix bei Kontraktionen (**nur bei Gruppe C und D**) während der Untersuchung, wurde dieser Wert dokumentiert.

## 3.4 Statistik

Die Aufarbeitung und Auswertung der erhobenen Daten wurde mit SPSS 10.0 für Windows durchgeführt. Die Grafiken und Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 97, SPSS 10.0, Freehand und CorelDraw 8.0 erstellt.

Folgende statistische Tests wurden angewendet:

- Fisher-exact-Test: Er testet auf Unabhängigkeit in einer 2x2 Kreuztabelle. Er ist dann am geeignetsten, wenn die Größe der gesamten Stichprobe und der erwarteten Werte klein ist.
- Mann-Whitney-U-Test: Ein nichtparametrischer Test, der dem T-Test entspricht. Es wird getestet, ob zwei unabhängige Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Er ist aussagekräftiger da er die Fallränge zugrunde legt. Es sind ordinale Meßwerte erforderlich. U ist die Anzahl, wie oft ein Wert in der ersten Gruppe einem Wert in der zweiten Gruppe vorausgeht, wenn die Werte in aufsteigender Folge sortiert sind.
- Q-Q-Diagramm/Normalverteilung: Hiermit werden die Quantile der Verteilung einer Variablen auf die Quantile einer beliebigen Anzahl von zu testenden Verteilungen aufgetragen. Wahrscheinlichkeitsdiagramme werden im allgemeinen verwendet, um festzustellen, ob die Verteilung einer Variablen einer gegebenen Verteilung entspricht. Wenn die ausgewählte Variable der zu testenden Verteilung entspricht, sind die Punkte um eine Gerade herum gruppiert
- Student T-Test: hierbei werden die Mittelwerte von zwei unabhängigen Fallgruppen verglichen
- Levene-Test der Varianzgleichheit: dieser Test prüft die Homogenität der Varianzen. Er hängt wenig von der Normalverteilungsannahme ab
- Chi-Quadrat Test, Kolmogorov-Smirnow Anpassungstest
- Receiver-Operating-Characteristic Kurven (ROC-Kurven) wurden erstellt, um das Verhältnis zwischen Sensitivität (richtig positive Testergebnisse) und 1-Spezifität (falsch positive Testergebnisse) für unterschiedliche Parameter darzustellen. Zum Vergleich der Trennschärfe der untersuchten Variablen wurden die Flächen unter den Kurven (Area under the curve = AuC) berechnet.
- Schwellwerte wurden bestimmt, die der theoretisch günstigsten Kombination aus Sensitivität und Spezifität entsprechen. Dabei wird die Einsatzmöglichkeit eines Testes (z.B. Screening, Diagnostik) außer Acht gelassen. Diese Werte können nur als Richtwert dienen.

- Prädiktive Werte (Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert [ppW], negativer prädiktiver Wert [npW] und relatives Risiko) wurden für unterschiedliche Zervixlängen, Trichterbildung, Zervixindex und prozentualen Trichteranteil berechnet
- Eine multiple logistische Regressionsanalyse diente dazu, den Zusammenhang zwischen einer Frühgeburt und dem Vorkommen möglicher Einflußfaktoren und Prädiktoren (transvaginal-sonographische Parameter, Alter der Patientin, Gestationsalter bei der Untersuchung, Therapie, Mehrlingsgravidität) zu untersuchen. Es wurde eine Analyse erstellt, die prüfte, ob eine Kombination der Variablen die Vorhersage einer Frühgeburt signifikant verbessert. Dabei wurde die Methode „Einschluß“ gewählt, die alle Variablen gleichzeitig auf ihren Zusammenhang zur Frühgeburt einbezieht und die unabhängigen Parameter mit sigifikantem Erklärungsbeitrag heraustestet
- Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde bei der statistischen Analyse als signifikant bezeichnet.

## 4 Ergebnisse des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B)

Nach Abschluß der Untersuchungen wurden alle Frauen gemäß tatsächlichem Geburtstermin entweder Gruppe A oder Gruppe B zugeordnet. Der **Gruppe A** wurden alle Frauen zugeordnet, deren tatsächlicher Geburtstermin vor vollendeten 37 SSW lag (= **Frühgeburtsgruppe**).

Der **Gruppe B** wurden alle Frauen zugeordnet deren tatsächlicher Geburtstermin nach vollendeten 37 SSW lag (= **Termingeburtsgruppe**). Die Frühgeburtlichkeit in dem hier betrachteten Kollektiv liegt bei 8,4 % (siehe Tab.2). Es kann von dem in der Grundannahme verlangten low-Risk Kollektiv mit einem für Deutschland erwarteten Risiko für eine Frühgeburt ausgegangen werden.

**Tab.2** Häufigkeit der Frühgeburt im Non Riskkollektiv (Gr.A/B)

<i>Gesamtkollektiv</i>	<b>Häufigkeit</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	13	8,4
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	141	91,6
<b>Gesamt</b>	154	100,0

Von 154 Schwangeren hatten 13 eine Frühgeburt vor 37 vollendeten SSW. Das entspricht 8,4%.

### 4.1 Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und der innere MM beim Valsalvamanöver mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv

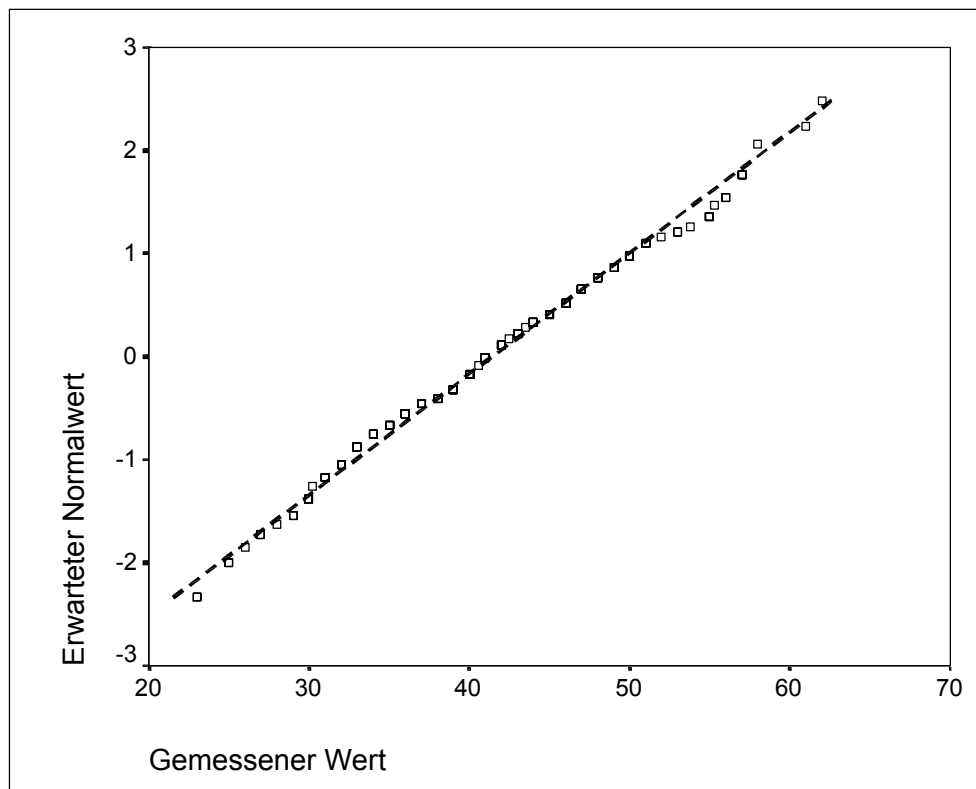
Voraussetzung für die Anwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben stellt eine Normalverteilung der Meßwerte dar. Die Normalverteilung der Werte der Zervixlänge – 22 SSW ist mit einer Signifikanz von 0,200 gegeben (Tab.3).

**Tab.3** Überprüfung auf Normalverteilung Zervixlänge – 22 SSW

<i>Zervixlänge – 22. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Kolmogorov-Smirnov</b>	154	0,200

Die gegebene Normalverteilung für die Zervixlänge – 22 SSW wird weiter durch die lineare Verteilung im Q-Q-Wahrscheinlichkeitsdiagramm bestätigt (siehe Abb. 9).



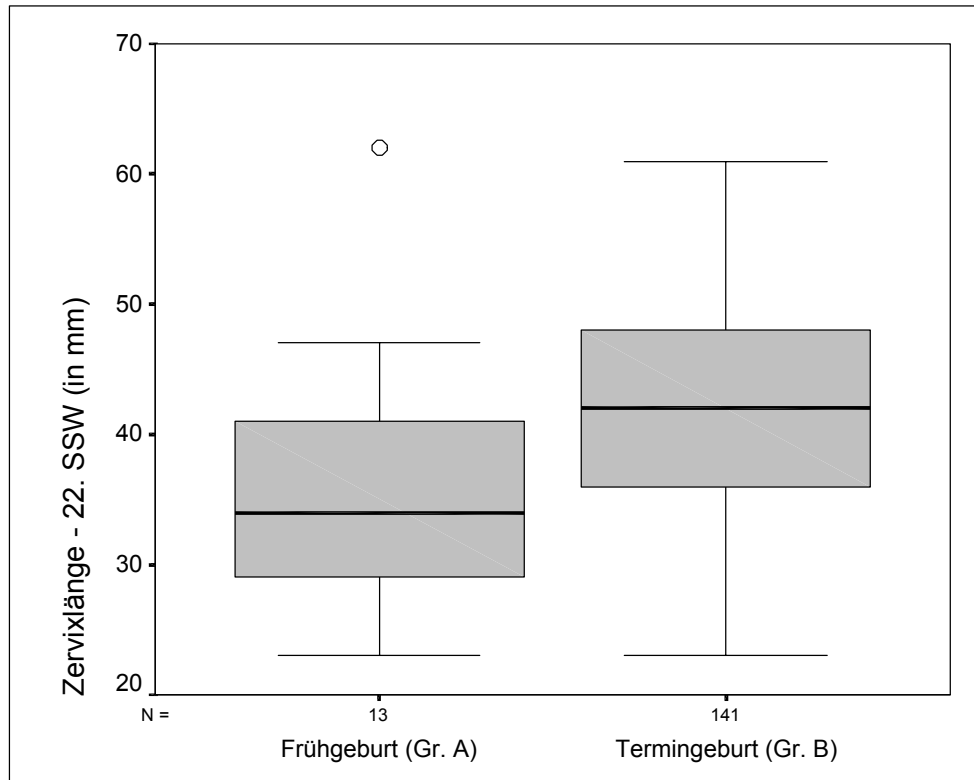


**Abb. 9** Q-Q-Wahrscheinlichkeitsdiagramm der Zervixlänge – 22 SSW

Die Anordnung der Werte entlang der vorgegebenen Graden bestätigt die Normalverteilung der Werte der Zervixlänge – 22 SSW. Die Zervixlänge – 22 SSW wurde bei 154 Schwangeren gemessen. Davon fallen 13 in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und 141 in Gruppe B – Termingeburtsgruppe. Das Minimum der Zervixlänge in Gruppe A wurde mit 23 mm und das Maximum mit 62 mm gemessen. Es errechnet sich ein Mittelwert von 36,08 mm mit einer Standardabweichung von 10,62. Das Minimum der Zervixlänge in Gruppe B wird mit 23 mm und das Maximum mit 61 mm gemessen. Es errechnet sich als Mittelwert 41,93 mm mit einer Standardabweichung von 8,16. Die Verteilung der Meßergebnisse ist in Abb.10 dargestellt. Die ähnliche Verteilung der Maxima und Minima in Gruppe A und B der Zervixlänge – 22. SSW wird relativiert durch die unterschiedliche Gruppierung der Ergebnisse um verschiedene Mittelwerte.

**Tab.4** Beschreibung der Meßergebnisse Zervixlänge – 22 SSW

<i>Zervixlänge – 22. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittel-wert</b>	<b>Standard-abweichun g</b>
		in mm	in mm	in mm	in mm
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	13	23,0	62,0	36,077	10,618
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	141	23,0	61,0	41,928	8,162

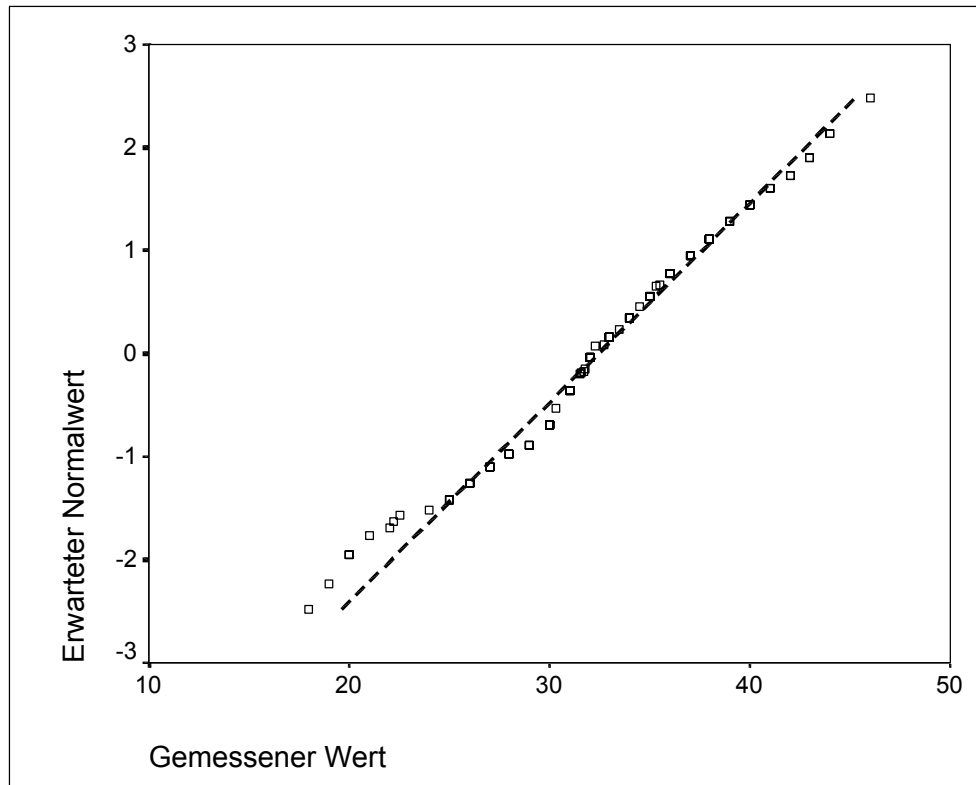
**Abb.10** Meßwertverteilung Zervixlänge – 22 SSW, Gruppe A und B

In der Abb.10 sind links die Werte der Zervixlänge – 22 SSW der Gruppe A mit Mittelwert dargestellt. Rechts sind die Werte der Zervixlänge – 22 SSW der Gruppe B mit Mittelwert aufgetragen. Der deutliche Unterschied der Mittelwerte und die weite Überschneidung der Gesamtwertemenge wird deutlich.

Die Meßergebnisse der Zervixbreite – 22 SSW zeigen bei der Überprüfung auf Normalverteilung kein signifikantes Ergebnis (siehe Tab.5). Die Überprüfung im Q-Q Wahrscheinlichkeitsdiagramm Abb.11 zeigt keine Linearverteilung, demzufolge wird die Annahme der Normalverteilung für Zervixbreite – 22 SSW abgelehnt.

**Tab.5** Überprüfung auf Normalverteilung Zervixbreite – 22. SSW

Zervixbreite – 22. SSW	Anzahl	Signifikanz
Kolmogorov-Smirnov	154	0,000



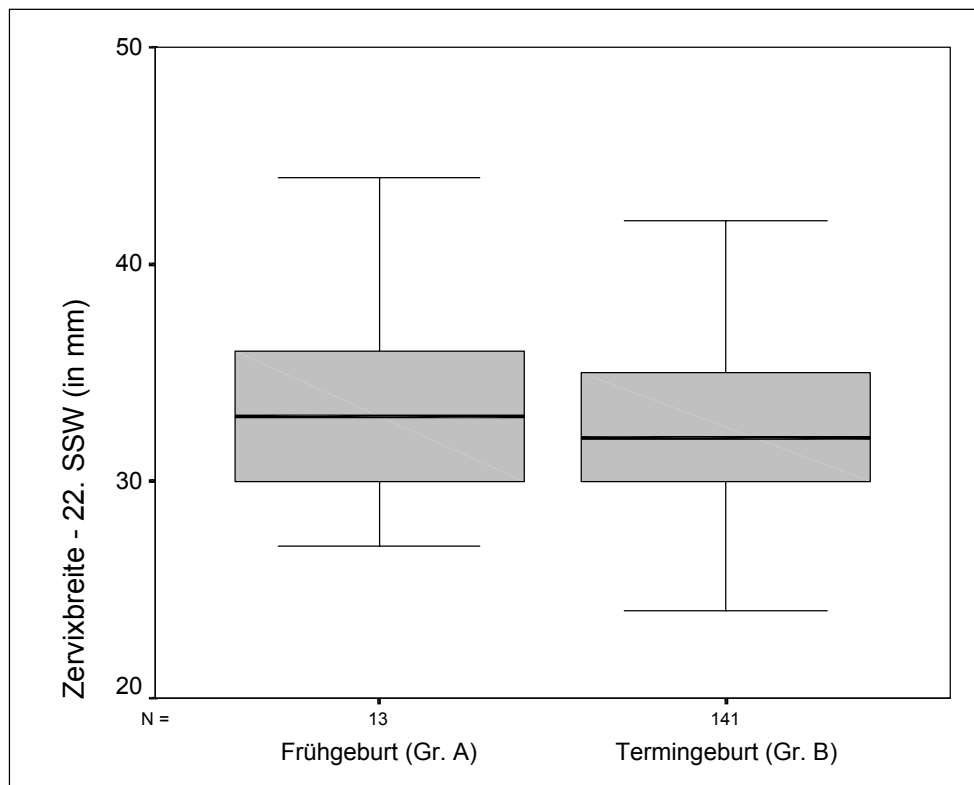
**Abb. 11** Q-Q-Wahrscheinlichkeitsdiagramm der Zervixbreite – 22 SSW

Die Werte Zervixbreite – 22. SSW verteilen sich nicht auf der vorgegebenen Geraden. Das bedeutet, daß die Werte der Zervixbreite – 22. SSW nicht normalverteilt sind.

In Gruppe A – Frühgeburtsgruppe, beträgt das Minimum der Zervixbreite – 22 SSW 27 mm, das Maximum 44 mm. Der Mittelwert liegt bei 33,9 mm mit einer Standardabweichung von 4,63 (siehe Tab.6). In Gruppe B liegt das Minimum der Zervixbreite – 22 SSW bei 18 mm, das Maximum bei 46 mm. Der Mittelwert beträgt 32,3 mm mit einer Standardabweichung von 5,2. Die Verteilung der Meßergebnisse ist in Abb.12 dargestellt. Deutlich ist die überwiegende Überschneidung der Meßwerte für Gruppe A und B zu erkennen.

**Tab.6** Beschreibung der Meßergebnisse Zervixbreite –22 SSW

<i>Zervixbreite – 22. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittel-wert</b>	<b>Standard-abweichun g</b>
		in mm	in mm	In mm	in mm
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	13	23,0	44,0	33,900	4,633
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	141	18,0	46,0	32,303	5,206

**Abb.12** Meßwertverteilung Zervixbreite – 22 SSW, Gruppe A und B

Die Meßwerte der Zervixbreite – 22 SSW sind für Gruppe A und B separat aufgetragen. Die deutliche Überschneidung der Mittelwerte und Gesamtwertemengen ist dargestellt.

In Gruppe A zeigen 12 Frauen (92,3 %) keine Trichterbildung. Eine Schwangere zeigt einen Y-Trichter (7,7%). In Gruppe B der Trichterbildung – 22 SSW zeigt sich bei 134 Frauen (95%) keine Trichterbildung. Bei 7 Frauen (5%) zeigt sich ein Trichter. Der Trichter ist bei 3 Frauen (2,1%) ein Y-Trichter, 2 Frauen (1,4%) zeigen einen U-Trichter und 2 Frauen (1,4%) zeigen einen leichten Trichter.

**Tab.7** Beschreibung der Untersuchungsergebnisse Trichterform – 22 SSW

<i>Trichterform – 22. SSW</i>		<b>Häufigkeit</b>	
		<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	<b>Kein Trichter</b>	12	92,31
	<b>Y-Trichter</b>	1	7,69
	<b>U-Trichter</b>	0	0,00
	<b>Leichter Trichter</b>	0	0,00
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	<b>Kein Trichter</b>	134	95,04
	<b>Y-Trichter</b>	3	2,13
	<b>U-Trichter</b>	2	1,42
	<b>Leichter Trichter</b>	2	1,42

In Gruppe A – Frühgeburtsgruppe zeigte eine von 13 Schwangeren eine Trichterbildung am Os internum. Das entspricht 7,7%. In Gruppe B – Termingeburtsgruppe zeigten 7 von 141 Schwangeren eine Trichterbildung am Os internum. Das entspricht 5%. Es wird kein signifikanter Unterschied erwartet. Bei allen Frauen aus der Gruppe A und aus der Gruppe B ist der Valsalva – Preßversuch negativ. 100 % der Frauen aus beiden Gruppe zeigen keine Erweiterung des Os internum bei intraabdominaler Druckerhöhung.

## **4.2 Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und der innere MM beim Valsalvamanöver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Die Zervixlänge – 32 SSW wurde bei 60 schwangeren Frauen gemessen, davon fallen 5 Frauen in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und 55 Frauen in Gruppe B – Termingeburtsgruppe.

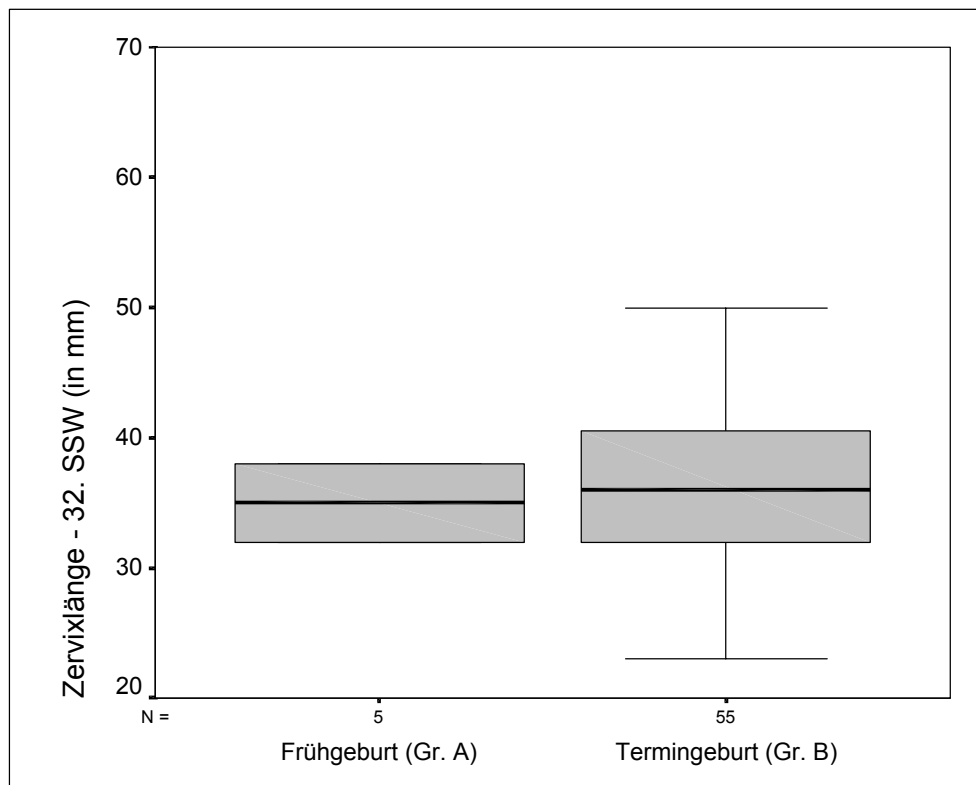
Das Minimum der Zervixlänge in Gruppe A wurde mit 14 mm und das Maximum mit 38 mm gemessen. Es errechnet sich ein Mittelwert von 31,4 mm mit einer Standardabweichung von 10,4. Das Minimum der Zervixlänge in Gruppe B wird mit 23 mm und das Maximum mit 54 mm gemessen. Es errechnet sich als Mittelwert 36,7 mm mit einer Standardabweichung von 7,45.

Die Verteilung der Meßergebnisse ist in Tab.8 dargestellt. Aus der Darstellung in Abb.13 geht hervor, daß die Meßergebnisse der Gruppe A nicht einer Normalverteilung entsprechen.

Die Darstellung verdeutlicht, daß die Meßergebnisse der Zervixlänge – 32. SSW in beiden Gruppe weitgehend übereinander liegen. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Meßergebnissen der Gruppen A und B vor.

**Tab.8** Beschreibung der Meßergebnisse Zervixlänge – 32. SSW

<i>Zervixlänge – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichun g</b>
		in mm	in mm	in mm	In mm
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	5	14,0	38,0	31,40	10,04
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	55	23,0	54,0	36,69	7,45

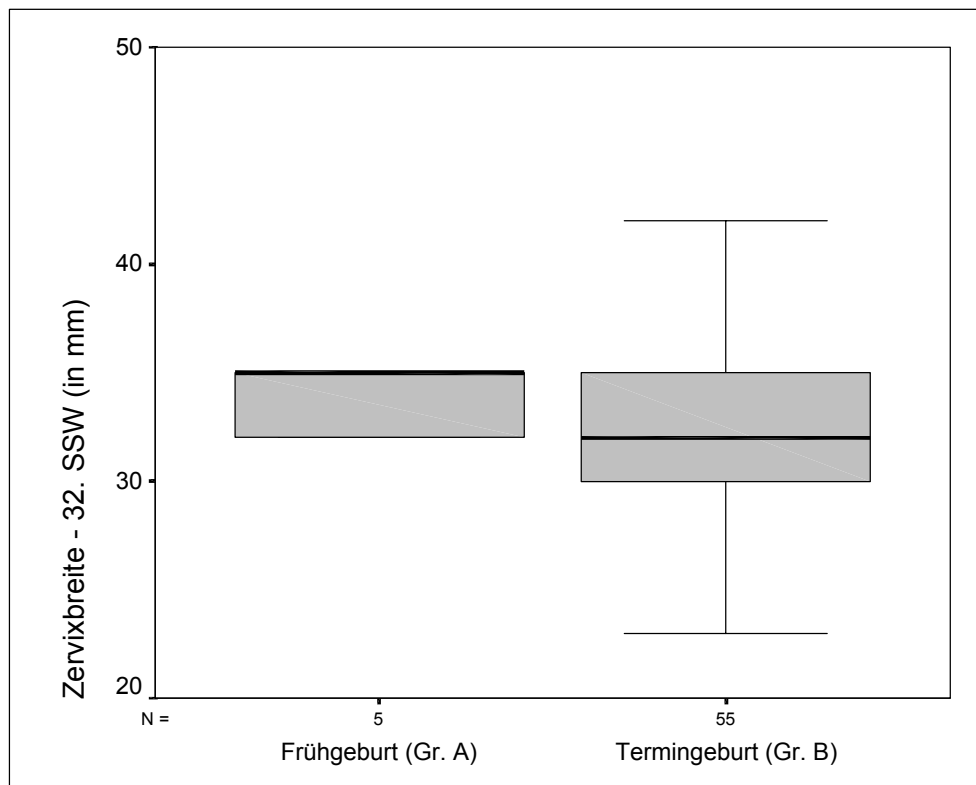
**Abb.13** Meßwertverteilung Zervixlänge – 32. SSW, Gruppe A und B

Die Meßwertverteilung der Zervixlänge – 32. SSW in Gruppe A und B ist in Abb.13 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwischen Gruppe A und B ist nicht zu erwarten.

In Gruppe A – Frühgeburtsgruppe, beträgt das Minimum der Zervixbreite mit 32 SSW 23 mm, das Maximum 42 mm. Der Mittelwert liegt bei 33,4 mm mit einer Standardabweichung von 6,88. (Tab. 9). Die Verteilung der Meßergebnisse ist in Abb.14 dargestellt. Aufgrund der Verteilung kann eine Normalverteilung für Gruppe B Zervixbreite – 32. SSW ausgeschlossen werden. Es ist kein Unterschied zwischen den Meßergebnissen der Gruppen A und B zu erwarten.

**Tab.9** Beschreibung Meßergebnisse Zervixbreite – 32. SSW

<i>Zervixbreite – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>
		in mm	in mm	in mm	in mm
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	5	23,0	42,0	33,40	6,88
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	55	23,0	42,0	32,74	4,28

**Abb.14** Meßwertverteilung Zervixbreite – 32. SSW, Gruppe A und B

Die Meßwertverteilung der Zervixbreite – 32. SSW ist in Abb.14 dargestellt. Die deutliche Überschneidung der Werte ist zu erkennen.

In Gruppe A zeigen 3 von 5 Frauen keine Trichterbildung. Eine Schwangere zeigt einen Y-Trichter und eine Frau zeigt einen leichten Trichter. In Gruppe B zeigt sich bei 52 Frauen (92,9 %) keine Trichterbildung. Bei 4 Frauen (7,1 %) zeigt sich ein Trichter. Der Trichter ist bei einer Frau (1,8 %) ein Y-Trichter, eine Frau (1,8 %) zeigt einen U-Trichter und 2 Frauen (3,6 %) zeigen einen leichten Trichter. Es wird trotz unterschiedlicher Prozentverteilung in Gruppe A und B ein nicht signifikanter Unterschied erwartet.

### 4.3 Mittelwerte der Zervixlänge- und breite mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv

Da die Meßwertverteilung einer Normalverteilung entspricht kann der Student T-Test angewendet werden. Im Levene-Test der Varianzgleichheit wird eine Signifikanz von 0,3 erreicht. Damit ist die Varianzgleichheit gegeben, die Nullhypothese "homogene Gruppen" wird akzeptiert, es kann der Mittelwertvergleich durchgeführt werden.

Bei einem T-Wert von 2,408 ergibt einen p-Wert von 0,017 einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der Gruppen A und B (siehe Tab.10).

Die Zervixlänge der Frauen der Gruppe B ist signifikant größer als die Zervixlänge der Frauen der Gruppe A.

**Tab.10** T-Test Zervixlänge mit 22 SSW

<i>Zervixlänge – 22. SSW</i>	Levene-Test		T	Anzahl	T-Test	
	F	Signifikanz			Signifikanz	Mittlere Differenz
<b>Varianzgleichheit</b>	1,085	0,299	2,408	152	0,017	5,851

Für die Zervixbreite mit 22 SSW kann von einer Varianzgleichheit ausgegangen werden. Beim Mittelwertvergleich mit dem T-Test wurde kein signifikantes Ergebnis errechnet. Da die Werte nicht normalverteilt sind wird der Mann-Whitney Test angewandt.

**Tab.11** T-Test Zervixbreite mit 22 SSW

<i>Zervixbreite – 22. SSW</i>	Levene-Test		T	Anzahl	T-Test	
	F	Signifikanz			Signifikanz	Mittlere Differenz
<b>Varianzgleichheit</b>	0,089	0,766	-1,067	152	0,288	-1,597

In Tab.12 ist die Rangverteilung und die Rangsummen dargestellt.

Die Rangsumme für Gruppe A ist deutlich höher als die der Gruppe B. Dies ist in der unterschiedlichen Gruppengröße begründet. Der Unterschied im mittleren Rang ist mit  $p = 0,408$  als nicht signifikant anzusehen (siehe Tab.13).



**Tab.12** Mann–Whitney Test Zervixbreite mit 22 SSW Rangverteilung

<i>Zervixbreite – 22. SSW</i>	Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	13	87,27	1.134,50
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	141	76,60	10.800,50
<b>Gesamt</b>	154		

**Tab.13** Mann–Whitney Test Zervixbreite mit 22 SSW Auswertung

<i>Zervixbreite – 22. SSW</i>	Wert
<b>Mann-Whitney-U</b>	789,500
<b>Asymptotische Signifikanz</b>	0,408

### 4.3.1 Trichterbildung und das Valsalvamanöver mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv

Die Trichterbildung in den Gruppen A und B zeigt keinen Unterschied. In Gruppe A – Frühgeburtsgruppe zeigen 92% der Schwangeren keine Trichterbildung am Os internum.

In Gruppe B – Termingeburtsgruppe zeigen 95% keine Trichterbildung am OS internum.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Trichterhäufigkeiten in Gruppe A und B kann ausgeschlossen werden. Alle Untersuchungen des Valsalva-Preßversuches in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe sind negativ ausgefallen. Bei keiner der Schwangeren in Gruppe A und B kam es durch des Valsava-Preßversuch zu einer Erweiterung des Os internum. Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

## 4.4 Mittelwerte der Zervixlänge- und breite mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv

**Tab.14** T-Test Zervixlänge mit 32 SSW

<i>Zervixlänge – 32. SSW</i>	Levene-Test		T-Test			
	F	Signifikanz	T	Anzahl	Signifikanz	Mittlere Differenz
<b>Varianzgleichheit</b>	0,203	0,654	1,479	58	0,145	5,29

Die Werte der Zervixlänge mit 32 SSW sind nicht normalverteilt (Abb.13).

Es wird der Mann-Whitney Test durchgeführt. Tab.15 zeigt die Rangverteilung. Tab.16 bestätigt mit einem p- Wert von 0,437, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Zervixlängen mit 32 SSW der Gruppen A und B besteht.

**Tab.15** Mann-Whitney Test Zervixlänge mit 32 SSW Rangverteilung

<i>Zervixlänge – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	5	24,70	123,50
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	55	31,03	1.706,50
<b>Gesamt</b>	60		

**Tab.16** Mann-Whitney Test Zervixlänge 32. SSW Auswertung

<i>Zervixlänge – 32. SSW</i>	<b>Wert</b>
<b>Mann-Whitney-U</b>	108,500
<b>Asymptotische Signifikanz</b>	0,437

Die Berechnung des T-Test (Tab.17) wird verworfen, da die Werte der Zervixbreite mit 32 SSW nicht normalverteilt sind (siehe Abb.14).

**Tab.17** T-Test Zervixbreite mit 32 SSW

<i>Zervixbreite – 32. SSW</i>	<b>Levene-Test</b>		<b>T-Test</b>			
	<b>F</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>T</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Mittlere Differenz</b>
<b>Varianzgleichheit</b>	1,115	0,295	-0,316	58	0,754	-0,66

Es wird der Mann-Whitney Test durchgeführt. Die Rangverteilung ist in Tab.18 aufgezeigt.

Die Auswertung in Tab.19 bestätigt mit einem p-Wert von 0,494, den nicht signifikanten Unterschied der Zervixbreite mit 32 SSW der Gruppen A und B. Die Zervixbreite der Frauen der Gruppe A zeigt keinen signifikanten Unterschied zu der Zervixbreite der Frauen der Gruppe B

**Tab.18** Mann-Whitney Test Zervixbreite 32 SSW Rangverteilung

<i>Zervixbreite – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	5	35,60	178,00
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	55	30,04	1.652,00
<b>Gesamt</b>	60		

**Tab.19** Mann-Whitney Test Zervixbreite 32 SSW Auswertung

<i>Zervixbreite – 32. SSW</i>	<b>Wert</b>
<b>Mann-Whitney-U</b>	112,000
<b>Asymptotische Signifikanz</b>	0,494

#### 4.4.1 Trichterbildung und das Valsalvamanöver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv

In Tab.20 sind die Ergebnisse der Trichterbildung in der 32. SSW aufgezeigt. Da die Häufigkeiten so gering sind, wird der Fishers Exakt Test zur Auswertung heran gezogen (siehe Tab.21). Mit einem p-Wert von 0,071 ist der Unterschied nicht signifikant. Die Frauen der Gruppe A haben nicht häufiger eine Trichterbildung am Os internum als Frauen der Gruppe B.

**Tab.20** Kreuztabelle Trichterbildung 32 SSW

<i>Trichterbildung – 32. SSW</i>	<b>Trichterbildung</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	2	3	5
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	4	52	56
<b>Gesamt</b>	6	55	61

**Tab.21** Exakter Fisher Test Trichterbildung 32 SSW

<i>Trichterbildung – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Exakte Signifikanz</b>
<b>Exakter Test nach Fisher</b>		0,071
<b>Untersuchte Fälle</b>	61	

Tab.22 zeigt die Werte des Valsalva Preßversuches in der 32. SSW aufgetragen in der Kreuztabelle. Die Berechnungen des Fishers Exakt Test ergeben mit einem p-Wert von 0,164 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Gruppen A und B (siehe Tab.23). Die Frauen der Gruppe A haben nicht häufiger einen positiven Valsalva-Preßversuch als die Frauen der Gruppe B.

**Tab.22** Kreuztabelle Valsalva-Preßversuch 32 SSW

<i>Valsala-Preßversuch – 32. SSW</i>	<b>Valsalva-Preßversuch</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>keine Erweiterung des Os internum</b>	<b>Erweiterung des Os internum</b>	
<b>Gruppe A – Frühgeburt</b>	4	1	5
<b>Gruppe B – Termingeburt</b>	53	1	54
<b>Gesamt</b>	57	2	59

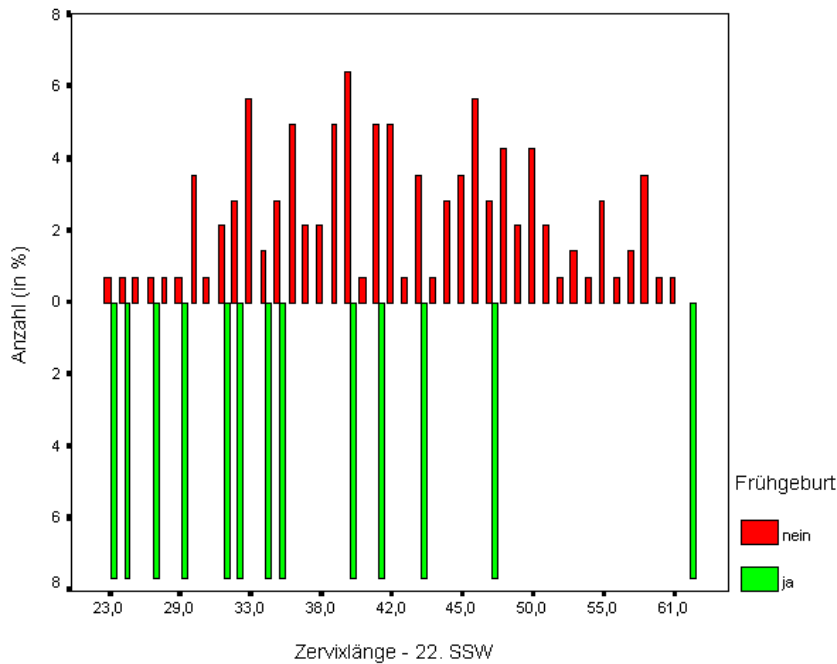
**Tab.23** Exakter Fisher Test Valsalva Preßversuch 32 SSW

<i>Valsala-Preßversuch – 32. SSW</i>	<b>Anzahl</b>	<b>Exakte Signifikanz</b>
<b>Exakter Test nach Fisher</b>		0,164
<b>Untersuchte Fälle</b>	59	

## 4.5 Prädiktive Werte mit 22 und 32 SSW im low-Risk Kollektiv

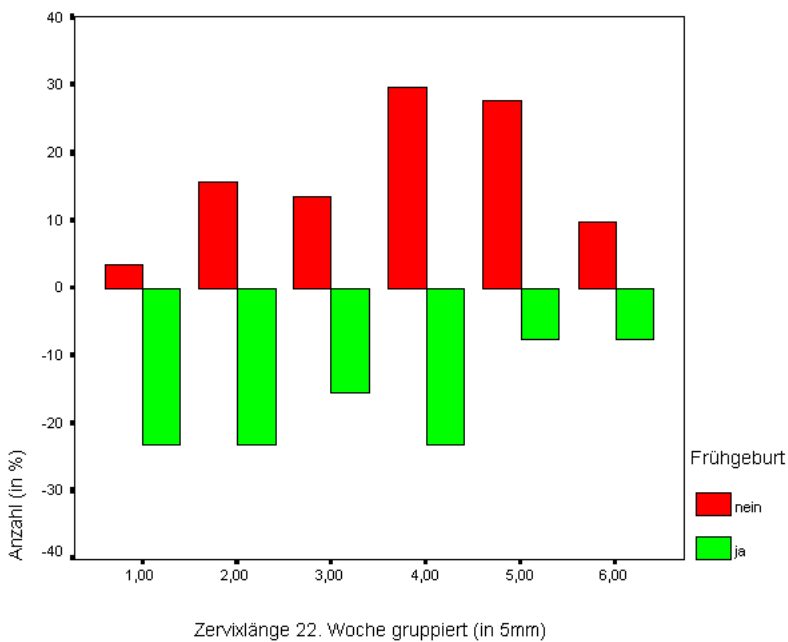
Von den vier betrachteten Parametern könnte nach den obigen Ergebnissen die Zervixlänge (siehe Tab.10) am ehesten einen prädiktiven Wert darstellen.

Die Werte der Zervixbreite, Trichterbildung und Valsalva-Preßversuch mit 22 SSW zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Trägt man die Zervixlängen der Gruppe A gegen die der Gruppe B auf (siehe Abb.25 und Abb.26), so zeigt sich, daß trotz des signifikanten Unterschieds der Länge kein prädiktiver Wert festgelegt werden kann.



**Abb.25** Zervixlänge mit 22 SSW Gruppe A aufgetragen gegen Gruppe B

In Abb.25 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Zervixlängen in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe gegenüber aufgetragen. Die Darstellung verdeutlicht die Überschneidung in allen Wertebereichen. An keiner Stelle kann eine Häufung von Werten der Gruppe A oder der Gruppe B für einen prädiktiven Wert festgelegt werden. Die deutlich ungleichgewichtige Anzahl an Schwangeren in den beiden Gruppen A und B erschwert eine Aussage. Da ein low-Risk Kollektiv untersucht wurde, entsprechen die Zahlen den erwarteten Verteilungen.

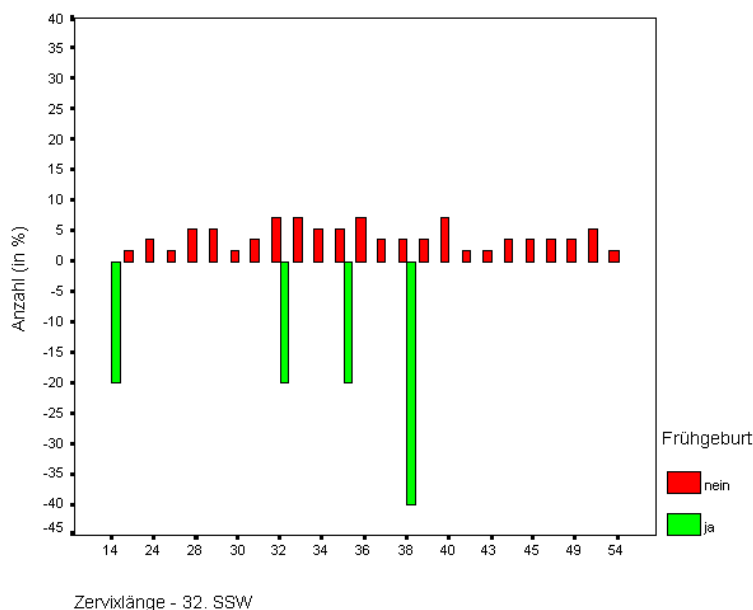


**Abb.26** Zervixlänge mit 22 SSW Gruppe A aufgetragen gegen Gruppe B, gruppiert

Abb.26 gruppiert die Meßergebnisse der Zervixlängen mit 22 SSW. Eventuelle Tendenzen können dadurch verdeutlicht werden. Es ist zu erkennen, daß für die Zervixlänge mit 22 SSW im low- Risk Kollektiv kein prädiktiver Wert festgelegt werden kann. Damit ist für keinen der untersuchten Parameter mit 22 SSW ein prädiktiver Wert festzulegen.

Bei den Messungen mit 32 SSW konnte bei keinem der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppen A und B festgestellt werden.

Die Werte der Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und Valsalva-Preßversuch zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe. Trägt man zum Vergleich mit der Darstellung der Zervixlänge mit 22 SSW (siehe Abb.25) die Zervixlängen mit 32 SSW gegeneinander auf (siehe Abb.27) fällt die stärkere Streuung der Werte mit 32 SSW auf. Für die Zervixlänge mit 32 SSW ist kein prädiktiver Wert festzulegen. Für keinen der Parameter mit 32 SSW kann ein prädiktiver Wert festgelegt werden.



**Abb.27** Zervixlänge 32 SSW Gruppe A aufgetragen gegen Gruppe B

Die Gegenüberstellung der Meßergebnisse der Zervixlängen in der 32. SSW von Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe verdeutlicht die Überschneidung der Meßergebnisse in beiden Gruppen. Ein prädiktiver Wert ist für die Zervixlänge nicht festzulegen. Für die 32. SSW ist bei keinem der Parameter ein prädiktiver Wert festzulegen.

## **4.6 „cut-off- Wert“ mit 22 oder 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Es zeigt sich, daß für keinen der untersuchten Parameter mit 22 SSW oder 32 SSW ein prädiktiver Wert festgelegt werden kann. Daraus ergibt sich, daß es bei keinem der Parameter möglich ist, einen cut-off-point zu bestimmen, der einen validen Grenzwert für die Vorhersage einer Frühgeburt im einen selektierten Low-Risk Kollektiv darstellt. In Abb.26 und 27 ist die Verteilung der Meßwerte der Zervixlängen mit 22 und 32 SSW zur Verdeutlichung graphisch dargestellt.

## 5 Ergebnisse des high-Risk Kollektivs (Gr.C /D)

### 5.1 Patientinnen des high-Risk Kollektivs

Es wurden 196 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften (119 Primiparae und 77 Multiparae) und 24 Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften (17 Primiparae und 7 Multiparae) mit vorzeitigen Wehen bzw. Zervixreifung in den zweiten Teil der Studie eingeschlossen. In diesem Kollektiv wurde bei allen Patientinnen der prädiktive Wert der transvaginalsonographischen Zervixbiometrie bestimmt. Die Schwangeren befanden sich zwischen 20 und 35 SSW (Verteilung siehe Tab. 24).

**Tab.24** Zeitpunkt der Untersuchung bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften

Untersuchungszeitpunkt	Einlinge		Mehrlinge	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Bis 28. SSW	66	33,7%	11	45,8%
29.-32. SSW	79	40,3%	11	45,8%
Ab 33. SSW	51	26,0%	2	8,3%

Bei der Untersuchung war der Median des Gestationsalters bei den Einlingsgraviditäten 210 und bei den Mehrlingsgraviditäten 198 Schwangerschaftstage. Bei der Geburt war er entsprechend 272 und 247,5 Tage. Hier liegt, wie auch bei dem Intervall zwischen Untersuchung und Geburt, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor. Als mittleres Intervall vom Zeitpunkt der Untersuchung bis zur Geburt wurden für Einlinge 62, mit einer Spanne von einem Tag bis 139 Tagen und für Mehrlinge 46, mit einer Spanne von 13 bis 96 Tagen berechnet (siehe Tab. 25).



**Tab.25** Unterschiede zwischen dem Gestationsalter bei der Untersuchung, dem Gestationsalter bei der Geburt und der Zeitspanne zwischen Untersuchung und Geburt bei Einlingen und Mehrlingen

	<b>Einlinge</b>	<b>Mehrlinge</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gestationsalter in Schwangerschaftstagen bei Krankenhausaufnahme</b>			<b>0,291</b>
Median	210,00	198,00	
Standardabweichung	25,20	20,53	
<b>Gestationsalter in Schwangerschaftstagen bei Geburt</b>			<b>0,000</b>
Median	272,00	247,50	
Standardabweichung	22,02	14,97	
<b>Intervall von Krankenhausaufnahme bis Geburt in Tagen</b>			<b>0,009</b>
Median	60,50	42,00	
Standardabweichung	30,90	23,39	

Die Frühgeburtsinzidenz der Einlingsschwangerschaften berechneten wir mit 25,5%. Die der Mehrlingsschwangerschaften war 79,2 %. Die Unterschiede zwischen den Einlingen und den Mehrlingen sind sowohl vor vollendeter 34., 36. als auch 37. SSW signifikant. Es wurden ausschliesslich spontane Frühgeburten berücksichtigt (siehe Tab. 26).

**Tab.26** Unterschiede in der Prävalenz von Frühgeburten vor vollendeten 34, 36 und 37 SSW bei Einlings- und Mehrlingsgraviditäten

<b>Frühgeburten</b>	<b>Einlinge</b>	<b>Mehrlinge</b>	<b>p-Wert</b>
Vor 34. SSW	N=17 (8,7%)	n= 7 (29,2%)	<b>0,008</b>
Vor 36. SSW	N=38 (19,4%)	n=15 (62,5%)	<b>0,000</b>
Vor 37. SSW	N=50 (25,5%)	n=19 (79,2%)	<b>0,000</b>

Tabelle 27 fasst die anamnestisch erhobenen geburtshilflichen Risikofaktoren zusammen. Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften zeigen in der Häufigkeit vorangegangener Aborte, Abruptiones und Frühgeburten keine signifikanten Unterschiede.

**Tab.27** Häufigkeit von Aborten, Abruptiones und Frühgeburten in vorangegangenen Schwangerschaften

Anzahl	Abort in Anamnese	Abruptio in Anamnese	Frühgeburt in Anamnese
0	n = 176 (80,0%)	N = 183 (83,2%)	N = 202 (91,8%)
1	n = 31 (14,1%)	N = 24 (10,9%)	N = 17 (7,7%)
2	n = 9 (4,1%)	N = 7 (3,2%)	N = 1 (0,5%)
3	n = 3 (1,4%)	N = 3 (1,4%)	-
4	n = 1 (0,5%)	N = 1 (0,5%)	-
5	-	N = 2 (0,9%)	-
<b>Gesamt</b>	220 Patientinnen	220 Patientinnen	220 Patientinnen

Nur 10,2 % der Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften berichteten in dieser Schwangerschaft über Blutungen (6,6% <20. SSW und 3,6% >=20. SSW). Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften hatten mit 29,2% (16,7% <20.SSW und 12,5% >=20.SSW) signifikant häufiger Blutungen (p=0,021).

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei einem Zervikalabstrich bei 47,7% (n=105) eine Standortflora nachgewiesen. 42,3% (n=93) zeigten nicht zur physiologischen Standortflora der Vagina gehörende Keime. Bei 10,0% (n=22) wurde kein Zervikalabstrich entnommen. Einlinge und Mehrlinge unterschieden sich bei der Untersuchung der Abstrichergebnisse nicht.

Es gab zwischen diesen beiden Gruppen auch keinen Unterschied im Genussmittelkonsum während der Schwangerschaft (p=0,767). Von 132 Patientinnen liegen darüber Angaben vor. 36 von ihnen gaben an, während dieser Schwangerschaft geraucht zu haben. Alle Patientinnen negierten Alkohol- und Drogenkonsum.

Bei 132 Patientinnen wurde der Ernährungszustand vor der Schwangerschaft anhand des Body-Mass-Index (BMI=kg/m<sup>2</sup>) beurteilt. 8,33% (n=11) der Patientinnen waren mit einem BMI von kleiner 19 untergewichtig, 68,94% (n=91) waren normalgewichtig und 22,72% (n=30) wurden mit einem BMI ab 25 als übergewichtig eingestuft.

Die Therapie zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften zeigte keinen signifikanten Unterschied (p=0,623). Zum Teil erhielten die Patientinnen nicht nur eine Therapieform, sondern z.B. gleichzeitig Partusisten i.v. und Magnesium p.o.. Die untersuchte Angabe bezieht sich auf die Therapiemassnahme mit der von uns angenommenen höchsten Potenz (Partusisten i.v. und Magnesium p.o.> Partusisten p.o. und Magnesium p.o.> Magnesium i.v.> Magnesium p.o.) (siehe Tab. 28).

**Tab.28** Therapiemassnahmen während des stationären Aufenthaltes bei Einlingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften

Therapiemassnahmen	Einlinge		Mehrlinge	
Partusisten i.v. und Magnesium p.o.	n = 135	68,9%	n = 15	62,5%
Partusisten p.o. und Magnesium p.o.	n = 11	5,6%	n = 1	4,2%
Magnesium i.v.	n = 15	7,7%	n = 1	4,2%
Magnesium p.o.	n = 35	17,9%	n = 7	29,2%

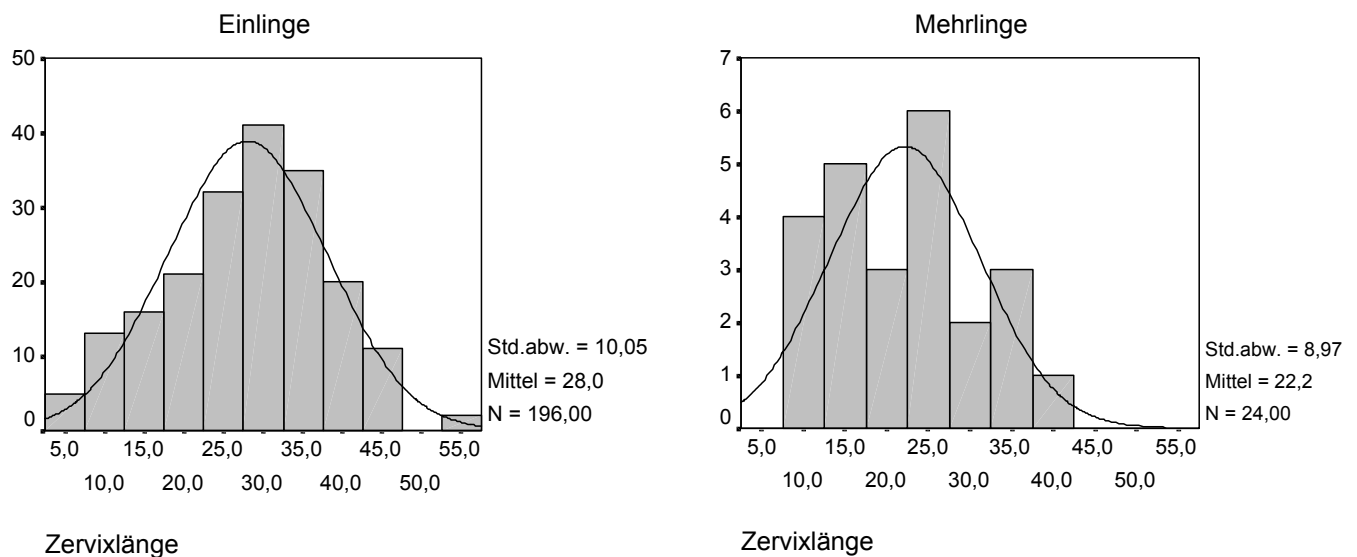
## 5.2 Transvaginalsonographie im high-Risk Kollektiv

### 5.2.1 Vergleich Einlings- und Mehrlings-schwangerschaften im high-Risk Kollektiv

Bei allen Patientinnen konnte die Zervix nach den gültigen Kriterien gut dargestellt werden. Die mittlere Zervixlänge war 28 mm bei Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft und 22 mm bei Mehrlingsschwangerschaften (Abb.28). Die Zervixlängen sind nach dem Kolmogorov-Smirnow Anpassungstest mit  $p=0,98$  normalverteilt. Der Zervixindex und der prozentuale Trichteranteil wurden anhand der Zervixlänge und der Trichterlänge berechnet (Tabelle 29). Beide sind nach dem Kolmogorov-Smirnow Anpassungstest mit  $p=0,00$  nicht normalverteilt. Bei allen aufgeführten Parametern ist ein signifikanter Unterschied zwischen Einlings- und Mehrlingsgraviditäten nachweisbar.

**Tab.29** Vergleich der transvaginalsonographisch ermittelten Zervixbiometrie von Einlingen und Mehrlingen

<b>Zervixbiometrie des Studienkollektivs mittels TVS</b>	<b>Einlinge</b>	<b>Mehrlinge</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zervixlänge (mm)</b>			<b>0,005</b>
Mittelwert	28,02	22,17	
Median	29,00	21,50	
Standardabweichung	10,05	8,97	
<b>Zervixindex</b>			<b>0,007</b>
Median	0,04	0,06	
Standardabweichung	0,68	0,59	
<b>Prozentualer Trichteranteil</b>			<b>0,026</b>
Median	0,00	0,00	
Standardabweichung	0,20	0,24	



**Abb.28** Mittlere Zervixlänge in mm im high-Risk Kollektiv mit Normalverteilungskurve

Neben kürzeren Zervixlängen, einem grösseren Zervixindex und einem grösseren prozentualen Trichteranteil hatten die Schwangeren, die Mehrlinge erwarteten, auch signifikant fortgeschrittene Zervixbefunde ( $p=0,043$ ). Während Trichterbildung bei

Einlingsschwangerschaften nur 21,5% (n=53) der Untersuchten aufwiesen, kamen sie bei den Mehrlingsschwangerschaften mit 41,6% (n=10) der Untersuchten häufiger vor (siehe Abb. 29). Zwischen den Primiparae und den Multiparae gab es in der Zervixlänge ( $p=0,53$ ), dem Zervixindex ( $p=0,59$ ), dem prozentualen Trichteranteil ( $p=0,26$ ) und dem Zervixzustand ( $p=0,26$ ) keinen signifikanten Unterschied.



**Abb.29** Prozentuale Häufigkeit von geschlossenem Zervikalkanal und Trichterbildung bei Einlingen und bei Mehrlingen

## 5.2.2 Vergleich transvaginalsonographischer Parameter bei Frühgeburten und Termingeburten im high-Risk Kollektiv

Bei Patientinnen, die die Schwangerschaft termingerecht beendeten, lag die mittlere Zervixlänge zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 30,18 mm bei Einlingen und 29,80 mm bei Mehrlingen (**Gruppe D**). Mit 21,72 respektive 20,42 mm bei Mehrlingen bei Geburten vor vollendeten 37 SSW und 19,29 respektive 19,83 mm bei Geburten vor vollendeten 34 SSW (**Gruppe C**) waren die Zervixlängen deutlich kürzer. Auch bei den Parametern Zervixindex und prozentualer Trichteranteil wurden bei Frühgeburten (**Gruppe C**) gegenüber Termingeburten (**Gruppe D**) fortgeschrittene Befunde erhoben (siehe Tabellen 30 und 31).

**Tab.30** Vergleich der transvaginalsonographischen Parameter bei Frühgeburten und Termingeburten von Einlingen (Gruppe C und D)

Geburt vor vollendeten 37 Wochen	Geburt vor vollendeten 34 Wochen		Zervixlänge in mm	Zervixindex	Prozentualer Trichteranteil
<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	Patientinnen	n = 146	n = 146	n = 146
		Mittelwert	30,18	0,16	0,06
		<b>Median</b>	<b>30,00</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
		Std.-abweichung	8,45	0,41	0,15
		Minimum	10,00	0,20	0,00
		Maximum	55,00	2,55	0,71
<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	Patientinnen	n = 50	n = 50	n = 50
		Mittelwert	21,72	0,6	0,22
		<b>Median</b>	<b>20,00</b>	<b>0,07</b>	<b>0,00</b>
		Std.-abweichung	11,48	1,07	0,28
		Minimum	5,00	0,02	0,00
		Maximum	45,00	4,40	0,81
<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	Patientinnen	n = 17	n = 17	n = 17
		Mittelwert	19,29	0,71	0,21
		<b>Median</b>	<b>17,00</b>	<b>0,08</b>	<b>0,00</b>
		Std.-abweichung	10,72	1,23	0,29
		Minimum	5,00	0,20	0,00
		Maximum	45,00	4,40	0,81

**Tab.31** Vergleich der transvaginalsonographischen Parameter bei Frühgeburten und Termingeburten von Mehrlingen (Gruppe C und D)

Geburt vor vollendeten 37 Wochen	Geburt vor vollendeten 34 Wochen		Zervixlänge in mm	Zervixindex	Prozentualer Trichteranteil
<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	Patientinnen	n = 5	n = 5	n = 5
		Mittelwert	29,80	1,00	0,00
		<b>Median</b>	<b>33,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0,00</b>
		Std.-abweichung	10,47	0,71	0,00
		Minimum	15,00	0,00	0,00
		Maximum	42,00	2,00	0,00
<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	Patientinnen	n = 19	n = 19	n = 19
		Mittelwert	20,42	2,50	0,24
		<b>Median</b>	<b>20,00</b>	<b>2,50</b>	<b>0,16</b>
		Std.-abweichung	7,83	1,29	0,26
		Minimum	8,00	1,00	0,00
		Maximum	34,00	4,00	0,67
<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	Patientinnen	n = 7	n = 7	n = 7
		Mittelwert	19,83	2,50	0,26
		<b>Median</b>	<b>20,00</b>	<b>2,50</b>	<b>0,24</b>
		Std.-abweichung	10,05	1,64	0,29
		Minimum	8,00	1,00	0,00
		Maximum	32,00	4,00	0,58

### 5.2.3 Signifikanzprüfung der Parameter im high-Risk Kollektiv

Der Zusammenhang der transvaginalsonographisch erhobenen Befunde (Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil und Vorkommen eines Trichters) und dem Eintreten einer Frühgeburt vor vollendeten 34 bzw. 37 SSW (**Gruppe C**) wurde mit dem Mann-Whitney Test und dem Chi-Quadrat Test untersucht. Bei Einlingsschwangerschaften ist vor vollendeten 37 SSW bei allen Parametern ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Bei geringerer Frühgeburtsinzidenz und niedrigeren Fallzahlen sind bei den Einlingen für eine Frühgeburt vor vollendeten 34 SSW (n=17) und bei den Mehrlingen (n=7 vor vollendeten 34 und n=19 vor vollendeten 37 SSW) nicht mehr alle Parameter signifikant. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge, dem Zervixindex und dem prozentualen Trichteranteil bei Einlingen und einer Geburt vor vollendeten 34 SSW und bei Mehrlingsgraviditäten zwischen dem

Zervixindex und einer Geburt vor vollendeten 37 SSW gezeigt werden (siehe Tab. 32). Für eine Mehrlingsgeburt vor vollendeten 34 SSW ist kein Parameter signifikant.

**Tab.32** Zusammenhang zwischen den Befunden der TVS und dem Eintreten einer Geburt vor vollendeten 34 und 37 SSW bei Einlings- und Mehrlingsgraviditäten (Gruppe C).

Parameter der Zervixbiometrie	Einlinge		Mehrlinge	
	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW
<b>Zervixlänge</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
Median in mm	<34 SSW: 17 >34 SSW: 30	<37 SSW: 20 >37 SSW: 30	<34 SSW: 19 >34 SSW: 23	<37 SSW: 20 >37 SSW: 33
<b>Zervixindex</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>NS</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Median	<34 SSW: 0,077 >34 SSW: 0,034	<37 SSW: 0,07 >37 SSW: 0,03	<34 SSW: 0,036 >34 SSW: 0,05	<37 SSW: 0,42 >37 SSW: 0,03
<b>% Trichteranteil</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
Median	<34 SSW: 0,0 >34 SSW: 0,0	<37 SSW: 0,0 >37 SSW: 0,0	<34 SSW: 27,0 >34 SSW: 0,0	<37 SSW: 27,0 >37 SSW: 0,0
<b>Trichter ja/nein</b>	<b>NS</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>NS</b>	<b>p=0,05</b>
Trichter vorhanden in %	<34 SSW: 41,0 >34 SSW: 20,0	<37 SSW: 44,0 >37 SSW: 14,4	<34 SSW: 57,0 >34 SSW: 35,0	<37 SSW: 53,0 >37 SSW: 0,0

## 5.2.4 Receiver-Operating-Characteristic Kurven im high-Risk Kollektiv

Die Trennschärfe von Zervixlänge, Zervixindex und prozentualem Trichteranteil wurde mit ROC-Kurven verglichen. Im gleichen Verfahren wurden Schwellwerte für diese drei Parameter berechnet. Diese Werte entsprechen dem Punkt der Kurve, der den geringsten Abstand zu der linken oberen Ecke hat und damit die günstigste Kombination aus Sensitivität und Spezifität aufweist.

Wir führten für alle Parameter eine Schwellwertberechnung durch. (siehe Tab. 33). Bei der Betrachtung der Werte darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass zuvor nicht für alle Parameter ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburtlichkeit hergestellt



werden konnte. Alle nicht signifikanten Parameter sind in Tabelle 33 mit "NS" gekennzeichnet.

#### **5.2.4.1 Zervixlänge im high-Risk Kollektiv und Frühgeburt (Gr.C)**

Bei der Zervixlänge betragen die Schwellwerte bei Einlingsschwangerschaften 21,5 mm für Frühgeburten vor vollendeten 34 SSW und 22,5 mm für Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW (**Gruppe C**). Bei Mehrlingsgraviditäten ist der Schwellwert für Geburten vor vollendeten 37 SSW 32,5 mm (bei fehlender Signifikanz, s.o.) (siehe Abb. 30).

In Tabelle 33 ist die Frühgeburtsinzidenz für Patientinnen mit Befunden ober- und unterhalb des Schwellwertes aufgeführt. Die Frühgeburtsinzidenz ist in den Risikogruppen mit Befunden unterhalb des Schwellwertes deutlich höher.

#### **5.2.4.2 Zervixindex im high-Risk Kollektiv und Frühgeburt (Gr.C)**

Für den Zervixindex und den prozentualen Trichteranteil wurden Schwellwerte für das Gesamtkollektiv und für Patientinnen mit Trichterbildung getrennt berechnet.

Für den Zervixindex wurde sowohl für Einlinge als auch für Mehrlinge 0,05 als Schwellwert für Geburten vor vollendeten 37 SSW bestimmt. Auch für Geburten vor vollendeten 34 SSW liegt er bei Einlingsschwangerschaften bei 0,05.

Bei Patientinnen mit Trichterbildung ist der Schwellwert mit 0,81 und 0,79 vor vollendeten 34 bzw. 37 SSW wesentlich höher als im Gesamtkollektiv.

#### **5.2.4.3 Prozentualer Trichteranteil im high-Risk Kollektiv und Frühgeburt (Gr.C)**

Die Schwellwerte des prozentualen Trichteranteils sind bei Einlingen für Frühgeburten sowohl vor vollendeten 34 als auch vor vollendeten 37 SSW 0,42.

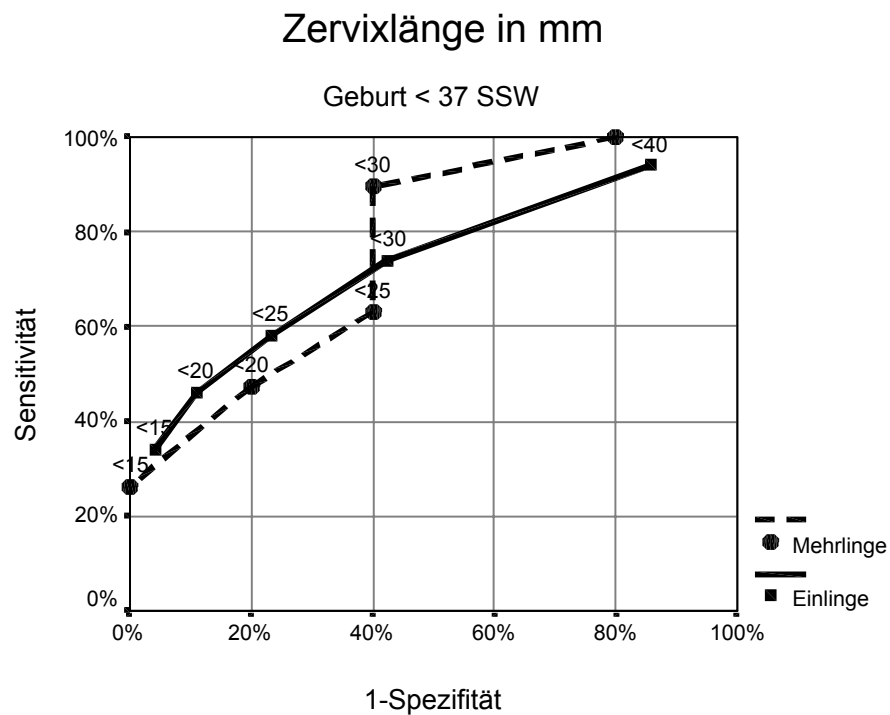
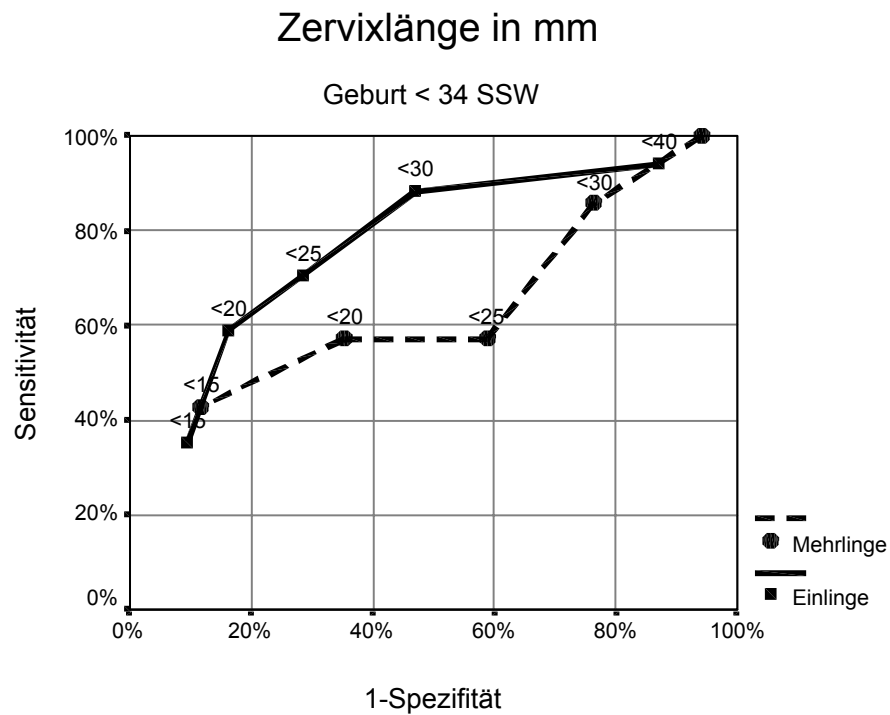
Für den Zervixindex und den prozentualen Trichteranteil wurde neben den Kurven des Gesamtkollektivs (aus Platzgründen nur für Berechnungen erstellt und nicht abgebildet) auch eine gemeinsame Kurve, in der nur Patientinnen mit Trichter (n=53) waren, erstellt. Die Schwellwerte wurden entsprechend berechnet.

**Tab.33** Schwellwerte der transvaginalsonographisch erhobenen Parameter bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften (Gruppe C). Bei Patientinnen mit Trichterbildung wurden Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften nicht getrennt untersucht. Nicht signifikante Parameter sind mit "NS" gekennzeichnet.

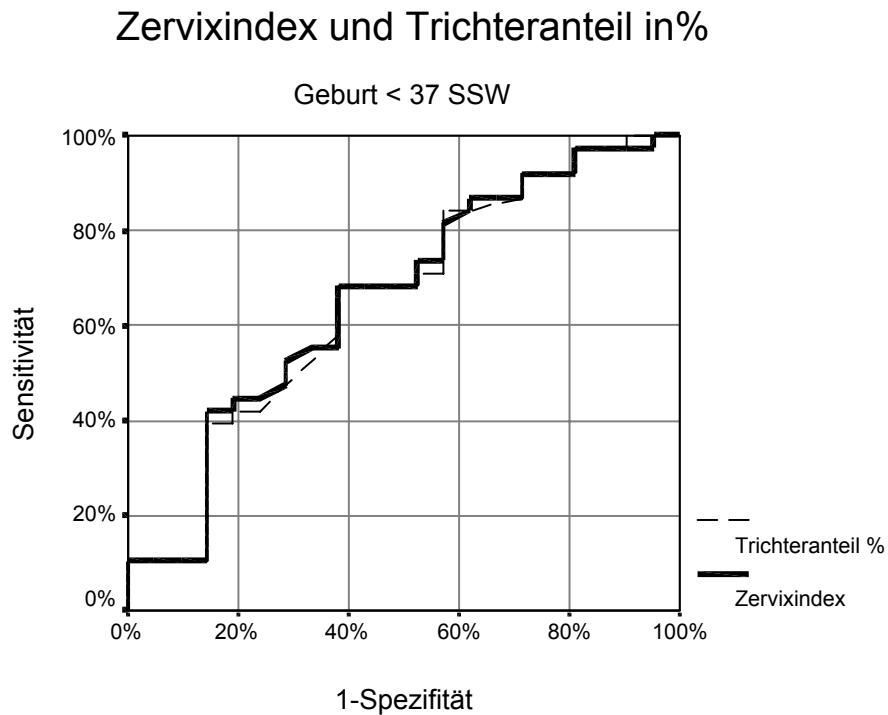
Untersuchte Parameter	Schwellwert < 34 SSW		Schwellwert < 37 SSW	
	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge
<b>Zervixlänge in mm</b> (alle Patientinnen)	21,50	15,50 (NS)	22,50	32,50 (NS)
<b>Zervixindex</b> (alle Patientinnen)	0,05	0,82 (NS)	0,05	0,05
<b>% Trichteranteil</b> (alle Patientinnen)	0,42	0,16 (NS)	0,42	0,26 (NS)
<b>Zervixindex</b> (bei Trichterbildung)	0,81		0,79	
<b>% Trichteranteil</b> (bei Trichterbildung)	0,43		0,43	

**Tab.34** Vergleich der Frühgeburtsinzidenz von Patientinnen unter- und oberhalb des Schwellwertes für die Zervixlänge (Gruppe C)

	Frühgeburtsinzidenz <34 SSW		Frühgeburtsinzidenz <37 SSW	
	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge
<b>Zervixlänge kleiner Schwellwert</b>	n=12/51 <b>23,5%</b>	n=3/7 <b>42,9%</b>	n=29/55 <b>52,7%</b>	n=18/20 <b>90,0%</b>
<b>Zervixlänge grösser Schwellwert</b>	n=5/145 <b>3,4%</b>	n=4/17 <b>23,5%</b>	n=21/141 <b>14,9%</b>	n=1/4 <b>25,0%</b>



**Abb.30** ROC-Kurven für die Zervixlänge bei Einlingen und bei Mehrlingen, oben für Frühgeburten vor vollendeten 34 und unten vor vollendeten 37 SSW



**Abb.31** ROC-Kurve: Analyse für den Zervixindex und den prozentualen Trichteranteil bei Patientinnen mit Trichter (n=53) zur Diagnose von Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW (Gruppe C)

Die Kurven liegen deutlich über einer gedachten 45° Linie. Dies spricht für die Vorhersagekraft der transvaginalsonographisch untersuchten Merkmale. Anhand der Fläche unter der Kurve (AuC) wurde die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter verglichen. Von den untersuchten Variablen hatten die Zervixlänge für eine Frühgeburt vor 34 vollendeten SSW bei Einlingen (AuC= 0,76) und der Zervixindex für eine Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW bei Mehrlingen (AuC= 0,84) die beste Aussagekraft. Die Flächen für alle untersuchten Parameter und Frühgeburten vor vollendeten 34 bzw. 37 SSW sind in Tabelle 33 aufgeführt. Es muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen und der Frühgeburtslichkeit bei den Mehrlingsschwangerschaften nicht immer gegeben ist. Auffallend ist, dass mit der ROC-Kurve bei Mehrlingen trotzdem für die Zervixlänge ein sehr hoher Vorhersagewert einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW berechnet wird (AuC= 0,77).

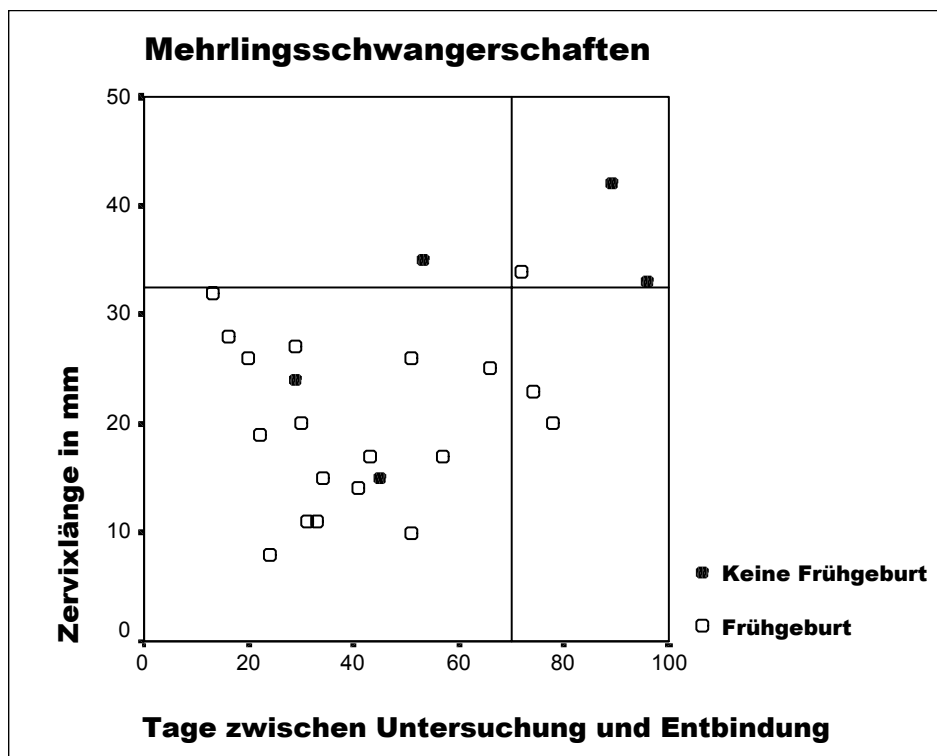
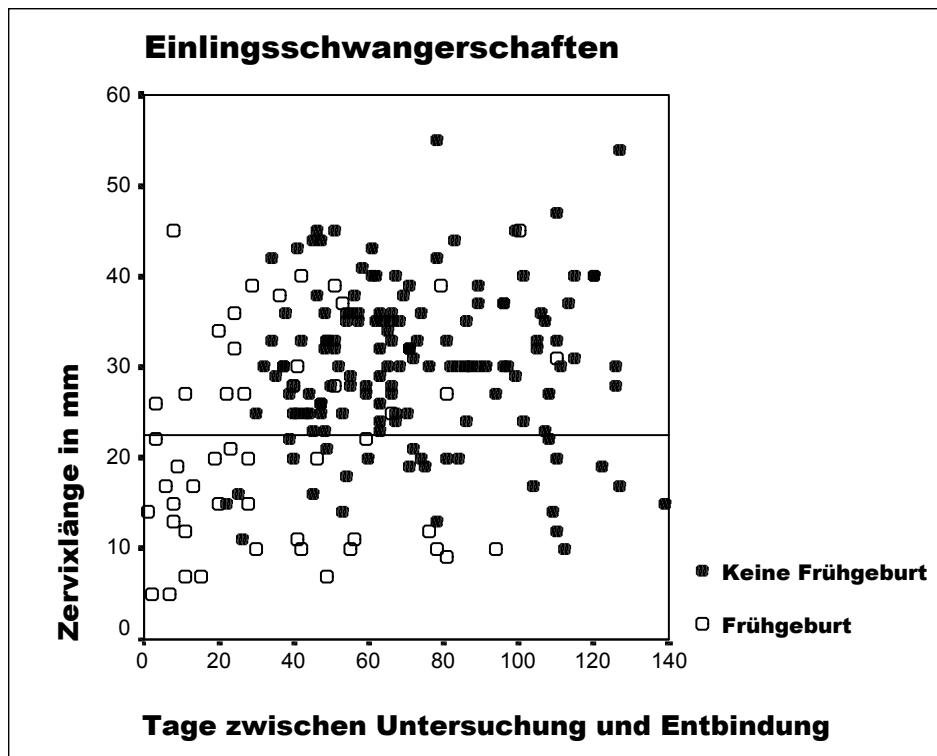
**Tab.35** Vergleich der AuC von transvaginalsonographisch erhobenen Parametern bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften (Gruppe C). Mit Trichterbildung wurden Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften nicht getrennt untersucht. Nicht signifikante Parameter sind mit "NS" gekennzeichnet. Parameter mit der grössten Vorhersagekraft sind hervorgehoben.

Untersuchter Parameter	AuC < 34 SSW		AuC < 37 SSW	
	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge
<b>Zervixlänge (alle Patientinnen)</b>	<b>0,76</b>	0,61 (NS)	0,72	0,77 (NS)
<b>Zervixindex (alle Patientinnen)</b>	0,75	0,58 (NS)	0,72	<b>0,84</b>
<b>% Trichteranteil (alle Patientinnen)</b>	0,61	0,61 (NS)	0,66	0,73 (NS)
<b>Zervixindex (bei Trichterbildung)</b>	0,56		0,64	
<b>% Trichteranteil (bei Trichterbildung)</b>	0,57		0,66	

### 5.2.5 Intervall zwischen TVS und Partus unter Berücksichtigung der Zervixlängenschwellwerte im high-Risk Kollektiv

Abb. 32 zeigt Streudiagramme für Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften, die die Zervixlänge bei der transvaginalsonographischen Untersuchung mit dem Zeitintervall zwischen der Untersuchung und der Geburt korrelieren. Frühgeburten (**Gruppe C**) und Termingeburten (**Gruppe D**) sind gesondert gekennzeichnet. Es wurden Bezugslinien für die oben berechneten Grenzwerte eingefügt.

Bei den Mehrlingsschwangerschaften fällt auf, dass keine Frau mit einer Zervixlänge von über 32,5 mm innerhalb der folgenden 10 Wochen eine Frühgeburt hatte. Im Diagramm für die Einlingschwangerschaften sieht man, dass einige Patientinnen mit einer Zervixlänge von über 22,5 mm schon bald nach der Untersuchung eine Frühgeburt hatten. Eine Patientin mit einer Zervixlänge von 45 mm bekam beispielsweise ihr Kind 8 Tage nach der Untersuchung. Trotzdem ist erkennbar, dass unterhalb 22,5 mm gehäuft Frühgeburten auftreten.



**Abb.32** Streudiagramm zum Intervall zwischen Untersuchung und Geburt bei entsprechenden Zervixlängen (Schwellwerte 22,5 mm für Einlinge (oben) und 32,5 mm für Mehrlinge (unten))

Oberhalb des Schwellwertes gab es bei Mehrlingsschwangerschaften innerhalb der folgenden 70 Tage keine Frühgeburten.

### **5.2.6 Intervall zwischen TVS und Partus unter Berücksichtigung eines hoch und gering eingeschätztem Risiko im high-Risk Kollektiv**

Anhand der Schwellwerte für die Zervixlänge, den Zervixindex und den prozentualen Trichteranteil kann eine Gruppe von Patientinnen mit höherem Frühgeburtsrisiko einer Gruppe mit geringerem Risiko gegenübergestellt werden. Bei der Variablen Zervixzustand ist die Untergruppe "Trichter" die Risikogruppe.

Da die Patientinnen in unterschiedlichen Schwangerschaftswochen aufgenommen und untersucht wurden, ist das Zeitintervall von ihrer Untersuchung bis zur Geburt ein brauchbarer Vergleichswert. In den Graphik 33-35 wurden für beide Gruppen die kumulierten Prozente nicht entbundener Patientinnen gegen die Tage zwischen der Untersuchung und der Geburt aufgetragen. Die Parameter Zervixlänge, Zervixindex und Zervixzustand wurden beurteilt. Bei geringerem Risiko sollte die Kurve über derjenigen der Risikogruppe liegen. Das bedeutete eine grössere Zeitspanne bis zur Geburt und dadurch weniger Frühgeburten.

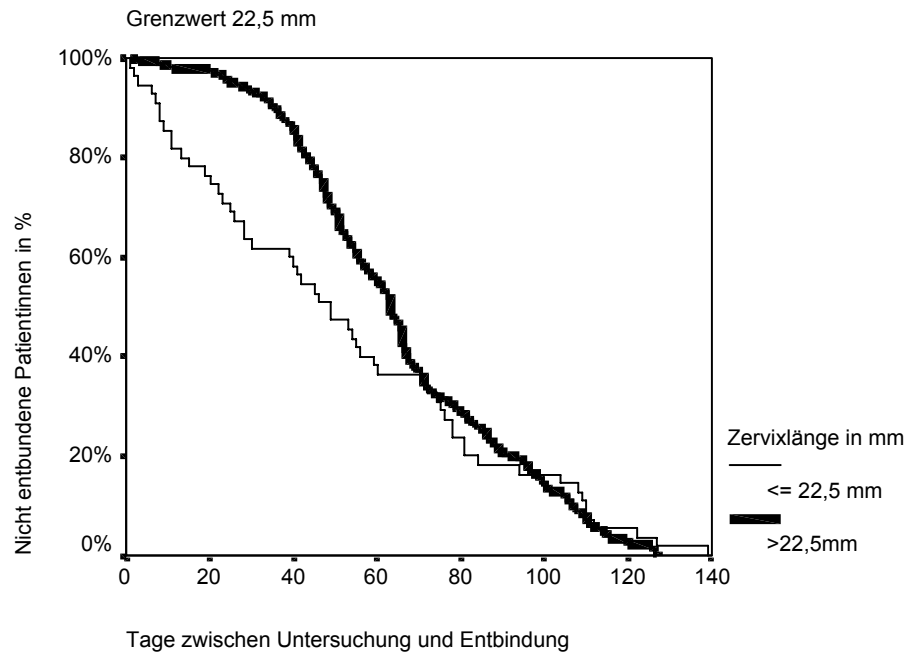
Für die Einlingsschwangerschaften trifft dies bei allen drei untersuchten Parametern in grossen Teilen der Kurven zu. Sie sind sich sehr ähnlich. Bis ungefähr 60 Tage nach der Untersuchung liegen die Kurven der risikoärmeren Gruppen deutlich über denen der Risikogruppen. Dann kommt es zu einer Annäherung und zwischen dem 95. und 100. Tag zu einer Kreuzung beider Kurven. Allein die Kurve für die Patientinnen mit geschlossenem Zervikalkanal kreuzt zurück und endet später als die der Patientinnen mit Trichterbildung (Abb. 35). Mit diesen Kurvenverläufen kann der Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden, der nach Berechnung mit dem Mann Whitney U Test für die Zervixlänge ( $p=0,01$ ), nicht aber für den Zervixindex ( $p=0,05$ ) und den Zervixzustand ( $p=0,13$ ) signifikant ist. Von den Diagrammen der Mehrlingsschwangerschaften sind sich die für den Zervixindex und für den Zervixzustand ähnlich. In beiden kommt es ca. 30 Tage nach der Untersuchung zu einer

Kreuzung der Kurven. Die Gruppen mit dem niedriger eingeschätzten Risiko entbinden überraschenderweise häufiger am Beginn der Kurven. Ein signifikanter Unterschied des Zeitintervalls konnte in den zwei Gruppen unterschiedlichen Risikos weder für den Zervixindex ( $p=0,75$ ) noch für den Zervixzustand ( $p=0,55$ ) nachgewiesen werden.

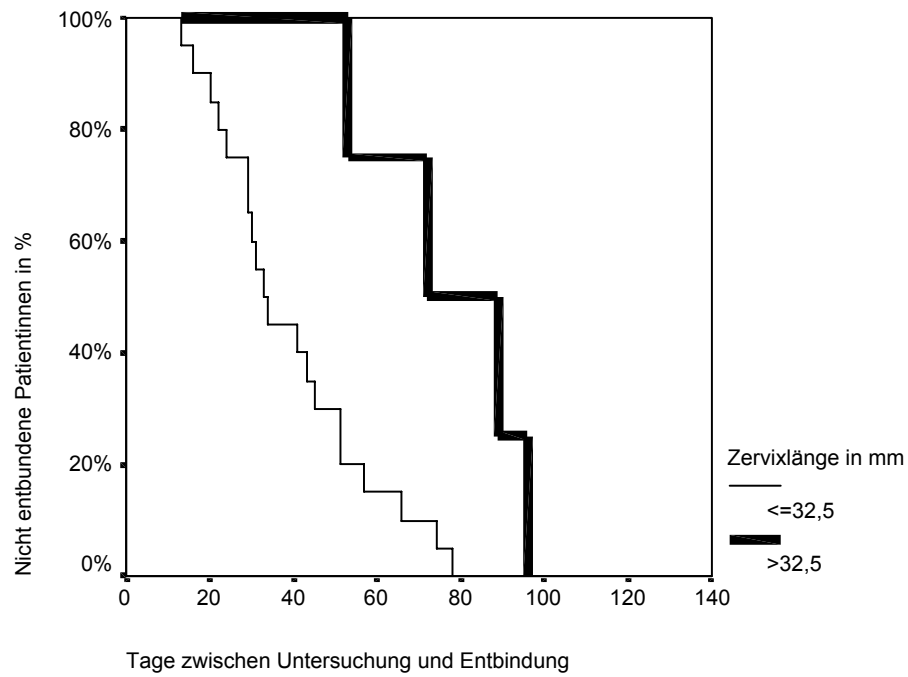
Bei der Zervixlänge liegt die Kurve für die Patientinnen oberhalb des Schwellwertes deutlich über der für die Patientinnen unterhalb des Schwellwertes (Abb.33). Die Abstände der Kurven sind grösser als in den anderen Diagrammen. Die Signifikanzprüfung ergibt hier einen p-Wert von 0,005.

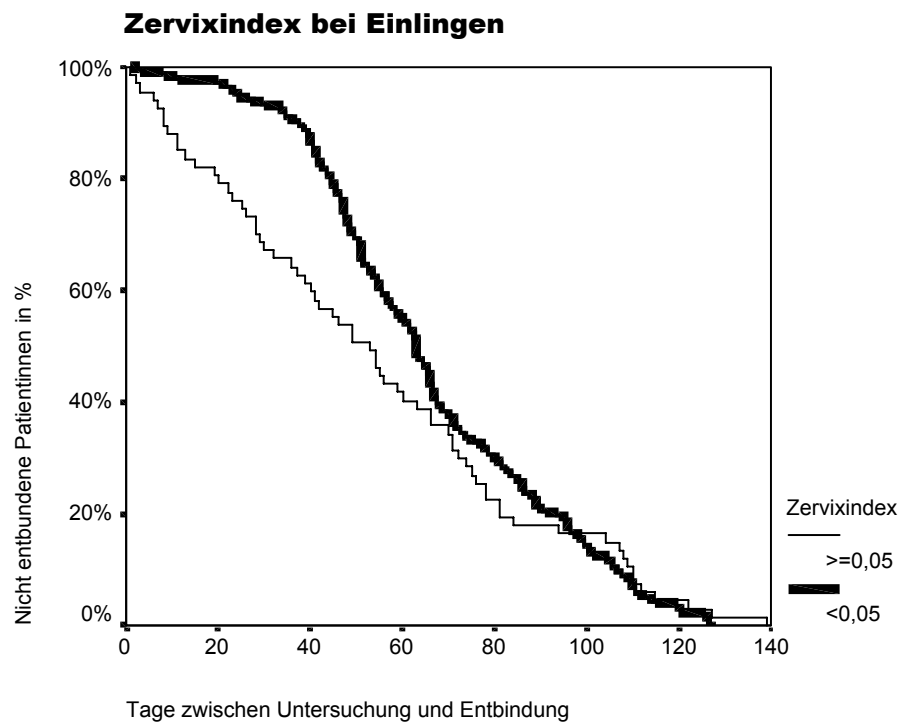


### Zervixlänge bei Einlingen



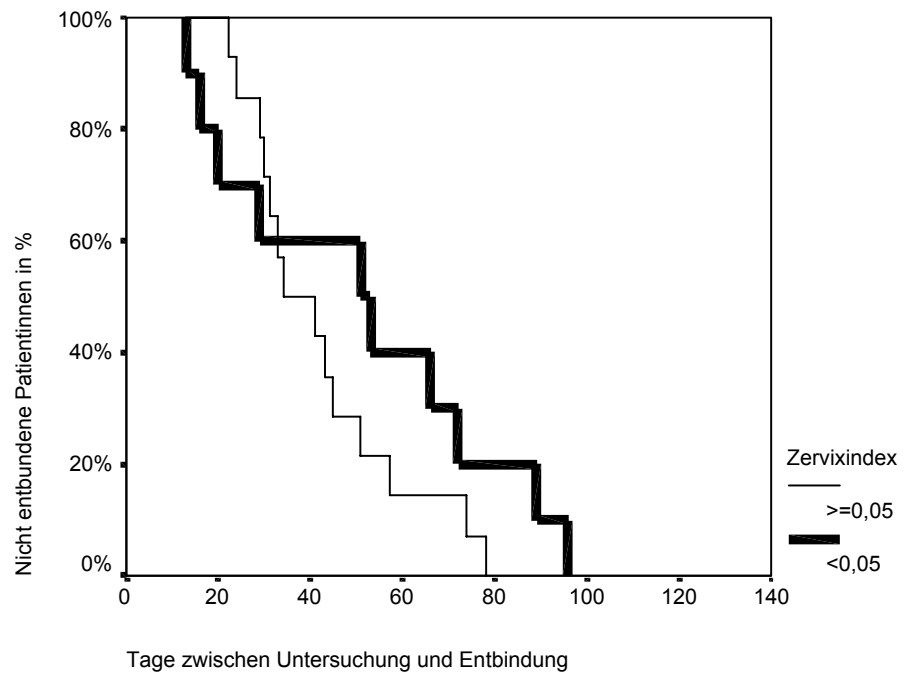
### Zervixlänge bei Mehrlingen



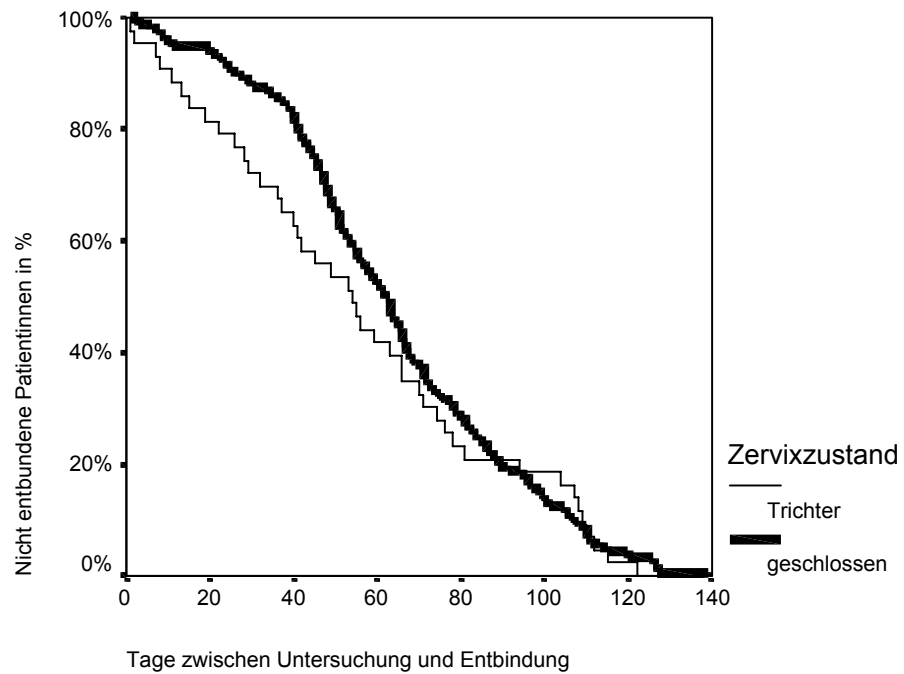


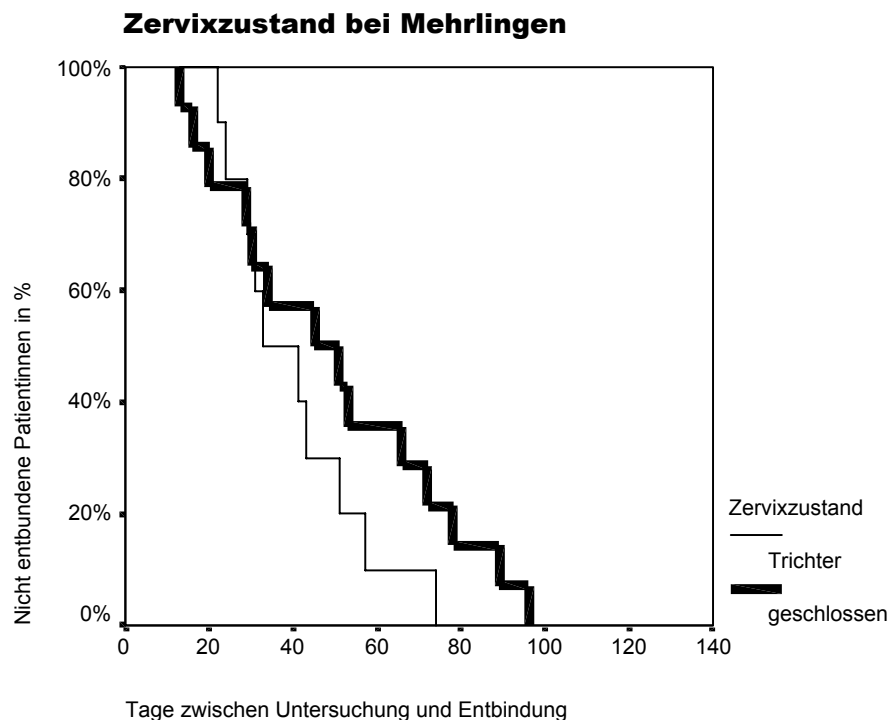
**Abb.34** Kumulierte Prozent nicht entbundener Patientinnen bei einem Zervixindex  $\geq$  oder  $< 0,05$  im Intervall zwischen der Untersuchung und der Geburt.  
bei Einlingsgraviditäten, Mehrlingsgraviditäten (s. S 67 oben).

### Zervixindex bei Mehrlingen



### Zervixzustand bei Einlingen





**Abb.35:** Kumulierte Prozent nichtentbundener Patientinnen mit geschlossenem Zervikalkanal oder Trichterbildung im Intervall zwischen der Untersuchung und der Geburt bei Einlingsgraviditäten (s.S.67 unten) und Mehrlingsgraviditäten

## 5.2.7 Prädiktive Werte der Zervix im high-Risk Kollektiv

Die Tabellen 36 bis 38 zeigen Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven Wert, negativ prädiktiven Wert und relatives Risiko mit Konfidenzintervall für die untersuchten Parameter der Zervixbiometrie (Zervixlänge, Zervixindex, Vorkommen eines Trichters und prozentualen Trichteranteil). Tabelle 36 gilt den Einlings- und Tabelle 37 den Mehrlingsschwangerschaften. In Tabelle 38 wurden nur Patientinnen mit Trichterbildung (Einlinge und Mehrlinge) berücksichtigt. In ihr sind die prädiktiven Werte von Zervixindex und prozentualem Trichteranteil aufgeführt. Es wurden die oben ermittelten Schwellwerte für die Zervixlänge, den Zervixindex und den prozentualen Trichteranteil berücksichtigt. Sie sind unterstrichen. Alle Werte wurden für Frühgeburten vor vollendeten 34 SSW (grau unterlegt) und vor vollendeten 37 SSW berechnet (**Gruppe C**).

**Tab.36** Prädiktive Werte der transvaginalsonographisch erhobenen Parameter bei Einlingsgraviditäten. Die berechneten Schwellwerte sind hervorgehoben; die mit "\*" gekennzeichneten Konfidenzintervalle sind signifikant

Einlings- graviditäten	Sensitivität		Spezifität		Positiv Prädiktiver Wert		Negativ Prädiktiver Wert		Relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall	
	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW
<b>Zervixlänge</b> <b>&lt;30mm</b>	0,88	0,74	0,53	0,58	0,39	0,37	0,93	0,87	5,66 (1,26-25,50)*	2,69 (1,30-5,56)*
<25mm	0,71	0,58	0,72	0,77	0,46	0,46	0,88	0,84	4,64 (1,56-13,78)*	3,59 (1,84-7,01)*
<b>&lt;22,5mm</b>	<b>0,71</b>	<b>0,58</b>	<b>0,77</b>	<b>0,82</b>	<b>0,22</b>	<b>0,53</b>	<b>0,96</b>	<b>0,85</b>	<b>7,59</b> (2,53-22,76)*	<b>6,37</b> (3,15-12,88)*
<20mm	0,59	0,46	0,84	0,89	0,55	0,59	0,86	0,83	7,04 (2,44-20,28)*	6,10 (2,98-12,50)*
<15mm	0,35	0,34	0,91	0,96	0,56	0,74	0,80	0,81	7,07 (2,45-20,34)*	11,50 (4,62-28,57)*
<b>Trichter- bildung</b>	0,41	0,44	0,80	0,86	0,16	0,51	0,93	0,82	2,78 (0,99-7,81)	4,68 2,27-9,66)*
<b>Zervixindex</b> <b>&gt;/=0,05</b>	<b>0,76</b>	<b>0,65</b>	<b>0,70</b>	<b>0,76</b>	<b>0,46</b>	<b>0,56</b>	<b>0,90</b>	<b>0,83</b>	<b>6,19</b> (2,07-18,48)*	<b>5,34</b> (2,69-10,63)*
>/=0,5	0,29	0,39	0,85	0,91	0,41	0,68	0,78	0,77	2,45 (0,80-7,54)	5,75 (2,56-12,95)*
<b>%Trichter- anteil</b> <b>&gt;/= 0,42</b>	<b>0,30</b>	<b>0,56</b>	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,65</b>	<b>0,65</b>	<b>0,80</b>	<b>0,93</b>	<b>3,73</b> (1,18-11,79)*	<b>7,39</b> (2,90-18,83)*

**Tab.37** Prädiktive Werte der transvaginalsonographisch erhobenen Parameter bei Mehrlingsgraviditäten. Die berechneten Schwellwerte sind hervorgehoben; die mit "\*" gekennzeichneten Konfidenzintervalle sind signifikant.

Mehrlings- graviditäten	Sensitivität		Spezifität		Positiv Prädiktiver Wert		Negativ Prädiktiver Wert		Relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall	
	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW
<b>Zervixlänge &lt;32,5mm</b>	<b>1,0</b>	<b>0,95</b>	<b>0,24</b>	<b>0,60</b>	<b>0,35</b>	<b>0,90</b>	<b>1,0</b>	<b>0,75</b>	<b>1,31</b> (1,01-1,70)*	<b>0,04</b> (0,003-0,55)*
<30mm	0,86	0,89	0,24	0,60	0,81	0,89	0,30	0,60	nicht berechenbar (Konstante)	nicht berechenbar (Konstante)
<25mm	0,57	0,63	0,41	0,60	0,79	0,86	0,20	0,30	0,73 (0,12-4,39)	3,25 (0,43-24,84)
<20mm	0,57	0,47	0,65	0,80	0,86	0,90	0,28	0,29	1,50 (0,25-8,84)	5,50 (0,51-59,01)
<15mm	0,43	0,26	0,88	1,00	0,93	1,00	0,29	0,26	2,44 (0,38-15,81)	1,85 (0,17-20,26)
<b>Trichter- bildung</b>	0,57	0,53	0,65	1,00	0,40	1,00	0,79	0,36	2,44 (0,41-14,75)	nicht berechenbar (Konstante)
<b>Zervixindex ≥ 0,82 / 0,05</b>	<b>0,57</b>	<b>0,68</b>	<b>0,82</b>	<b>0,80</b>	<b>0,50</b>	<b>0,93</b>	<b>0,82</b>	<b>0,40</b>	<b>4,67</b> (0,61-35,49)	<b>8,67</b> (0,79-95,09)
≥ 0,5	0,43	0,47	0,65	1,00	0,82	1,00	0,23	0,33	1,38 (0,23-8,30)	nicht berechenbar (Konstante)
<b>%Trichter- anteil ≥ 0,16 / 0,26</b>	<b>0,50</b>	<b>0,50</b>	<b>0,65</b>	<b>0,36</b>	<b>0,33</b>	<b>1,00</b>	<b>0,79</b>	<b>0,36</b>	nicht berechenbar (Konstante)	nicht berechenbar (Konstante)

**Tab.38** Prädiktive Werte für die berechneten Schwellwerte des Zervixindex und des prozentualen Trichteranteiles bei allen Patientinnen mit Trichterbildung; das mit "\*" gekennzeichnete Konfidenzintervall ist signifikant

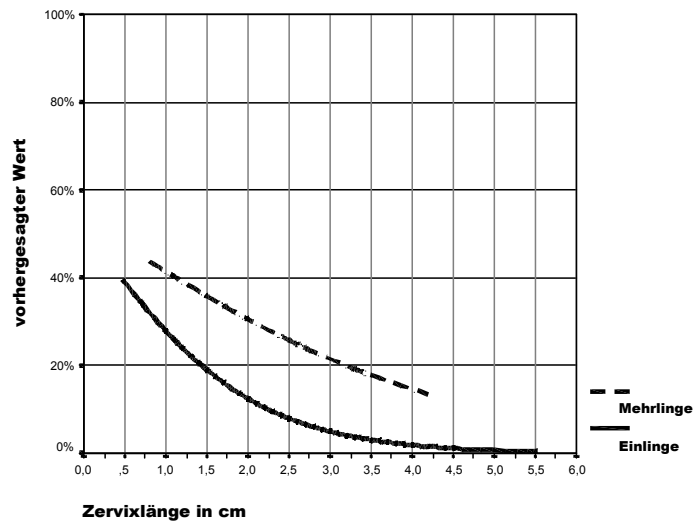
Patientinnen mit Trichter- bildung	Sensitivität		Spezifität		Positiv Prädiktiver Wert		Negativ Prädiktiver Wert		Relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall	
	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW	<34 SSW	<37 SSW
<b>Zervixindex ≥ 0,81 / 0,79</b>	0,90	0,90	0,19	0,29	0,21	0,65	0,89	0,67	2,12 (0,23-19,20)	3,73 (0,82-17,09)
<b>% Trichteranteil ≥ 0,43 / 0,42</b>	0,73	0,66	0,50	0,62	0,28	0,72	0,88	0,54	0,54 (0,27-1,09)	0,24 (0,13-0,44)+

Es fällt insgesamt auf, dass die Werte für Spezifität und negativ prädiktiven Wert bei Einlingsgraviditäten höher sind, als bei Mehrlingsschwangerschaften. Bei Sensitivität und positiv prädiktivem Wert verhält sich dies umgekehrt. Das Relative Risiko war in den meisten Fällen bei den Mehrlingen und in der Auswahl der Patientinnen mit Trichterbildung nicht signifikant.

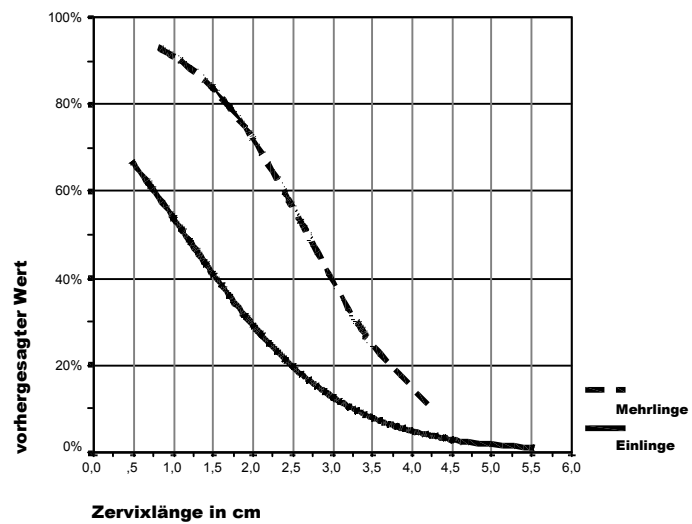
Die negativ prädiktiven Werte aller untersuchten Parameter liegen bei den Einlingsschwangerschaften zwischen 77 % und 96 %.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden die vorhergesagten Werte für die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt vor vollendeten 34, 36 und 37 SSW für jede erfasste Zervixlänge ermittelt. Diese wurden für Einlinge und Mehrlinge getrennt gegeneinander aufgetragen (Abb. 36). Für jede Zervixlänge kann das prozentuale Risiko einer Frühgeburt vor den entsprechenden vollendeten SSW abgelesen werden.

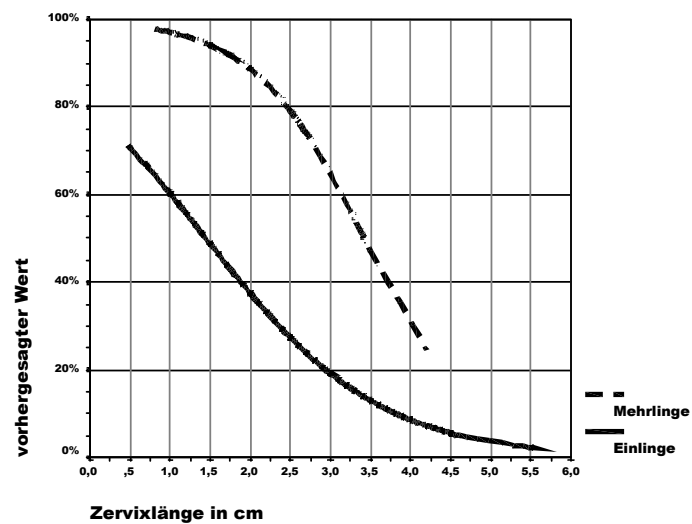
### Wahrscheinlichkeit für Geburt vor vollendeter 34. SSW



### Wahrscheinlichkeit für Geburt vor vollendeter 36. SSW



### Wahrscheinlichkeit für Geburt vor vollendeter 37. SSW



**Abb. 36:** Frühgeburtswahrscheinlichkeit vor 34, 36 und 37 SSW nach Zervixlängen

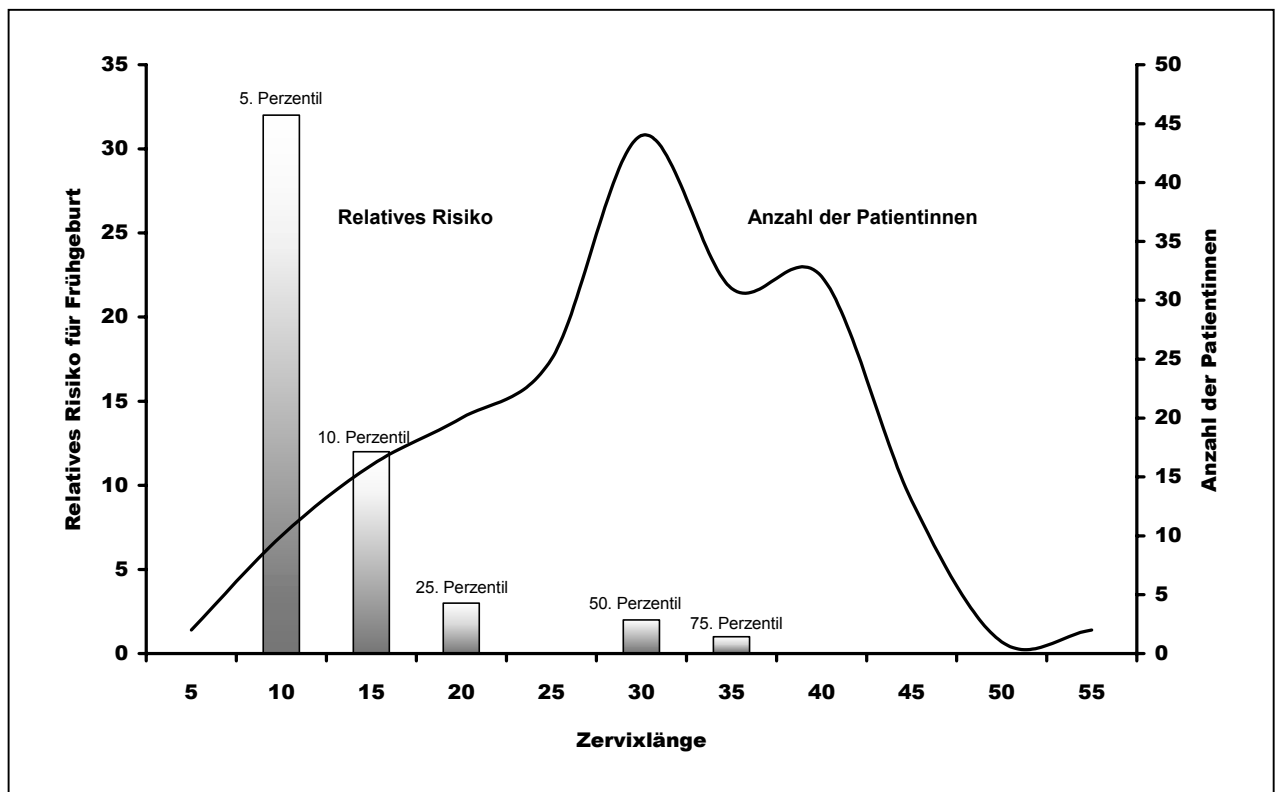


Zum Vergleich des Relativen Risikos einer Frühgeburt bei Verkürzung der Zervix wurden die Perzentile der Zervixlänge berechnet. Anschliessend wurde für jede Gruppe das Relative Risiko bestimmt (siehe Tab. 39). Um ausreichend grosse Patientinnenzahlen zu erreichen, wurde dieser Vergleich auf Einlingsgraviditäten und Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW beschränkt.

**Tab.39** Einteilung der Zervixlängen in Perzentilgruppen mit entsprechendem Relativen Risiko einer Frühgeburt (Gruppe C)

<b>Perzentil</b>	<b>5.</b>	<b>10.</b>	<b>25.</b>	<b>50.</b>	<b>75.</b>
<b>Zervixlänge</b>	≤10 mm	≤13 mm	≤21 mm	≤29 mm	≤35 mm
<b>Frühgeburten %</b>	91,7% (n=10/11)	80,0% (n=16/20)	52,9% (n=27/51)	37,4% (n=37/99)	27,7% (n=41/148)
<b>Relatives Risiko</b>	32,12	11,68	3,29	1,74	1,12

Patientinnen die auf oder unter einem bestimmten Perzentilwert lagen, wurden mit Patientinnen über dem 75. Perzentil verglichen. Frauen mit Zervixlängen auf dem **75. Perzentil** hatten ein relatives Frühgeburtsrisiko **von 1,12**. Mit abnehmender Perzentilgruppe stieg dies bei dem **5. Perzentil** schliesslich auf **32,12** an. Man erkennt ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen der Zervixlänge und dem Relativen Risiko einer Frühgeburt (siehe Abb.37).



**Abb.37** Verteilung der Patientinnen mit Einlingsgraviditäten unter den Perzentilen für die Zervixlänge in mm gemessen bei Aufnahme (Kurve) und das Relative Risiko einer Geburt vor vollendeten 37 SSW für das 5., 10., 25., 50. und 75. Perzentil der Zervixlänge (Balken).

## 5.3 Potentielle Faktoren für eine Frühgeburt im high-Risk Kollektiv

### 5.3.1 Analyse der Einflussfaktoren

Frühgeburten sind mit einer Anzahl von Faktoren assoziiert, deren Einfluss im Rahmen dieser Studie berücksichtigt werden sollte.

Zunächst geschah dies in Einzelanalysen, in der die Faktoren mit dem Chi Quadrat Test, dem Mann–Whitney Test und dem t-Test jeder für sich auf einen signifikanten Zusammenhang mit Frühgeburten vor vollendeten 34 bzw. 37 SSW getestet wurden. Im einzelnen wurden das Alter der Schwangeren, Nationalität, Anzahl der Gravidität und

Parität, BMI vor der Schwangerschaft, Nikotinabusus während der Schwangerschaft, Frühgeburt, Abort oder Abruption in der Anamnese, Blutung während der Schwangerschaft, Abstrichergebnis, das Vorliegen einer Mehrlingsgravidität, Gestationsalter (GA) bei der Untersuchung, die Art der durchgeführten Therapie, und die transvaginalsonographischen Parameter (Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil, Zervixzustand, Öffnung des inneren Muttermundes, Trichterlänge und Trichterform) in die Berechnung einbezogen. Alle transvaginalsonographischen Parameter sind mit einer Frühgeburtlichkeit signifikant assoziiert. Ebenso gibt es einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft. Andere Parameter sind in beiden Frühgeburtszeiträumen nicht signifikant. Es fällt auf, dass die meisten epidemiologischen, anamnestischen oder geburtshilflichen potentiellen **einzelnen Risikofaktoren** keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Eintreten einer Frühgeburt haben.

### **5.3.2 Multiple logistische Regression im high-Risk Kollektiv**

Getrennt für Einlings- und Mehrlingsgraviditäten und das Gesamtkollektiv wurde zur Bestimmung unabhängiger Prädiktoren einer Frühgeburt eine multiple logistische Regression durchgeführt. Bei diesem Test kann es durch zu viele Variablen zu Ungenauigkeiten der Ergebnisse kommen. Daher wurde mit Hilfe der oben beschriebenen Signifikanzbestimmung ein Modell für die multiple logistische Regression entwickelt, in dem nur die Parameter mit nachweislich signifikantem Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit vor vollendeten 34 oder 37 SSW mit der Methode "Einschluss" einbezogen waren. Namentlich wurde die Untersuchung mit den Parametern Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil, Zervixzustand, Öffnung des inneren Muttermundes, Alter der Patientin, Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, Therapieart und GA bei der Untersuchung durchgeführt.

Der signifikante Parameter "Trichterlänge" ist nicht in das Modell eingeschlossen, weil er in den Parametern Zervixindex und prozentualem Trichteranteil enthalten ist.

In den folgenden Tabellen 40 und 41 sind für die multiple logistische Regression Odds Ratio (OR), 95% Konfidenzintervall und der p-Wert für die einzelnen Variablen aufgeführt.

Für Mehrlingsschwangerschaften konnten bei dieser Berechnung keine stabilen Ergebnisse erreicht werden. Kein Parameter lieferte einen Erklärungsbeitrag zur Frühgeburtslichkeit. Auch hier kann dies die geringe Fallzahl erklären.

**Tab.40** Zusammenhang zwischen verschiedenen möglichen Einflussvariablen und dem Auftreten einer Frühgeburt vor vollendeten 34 SSW analysiert mit der multiplen logistischen Regression; Gesamtkollektiv links und Einlingschwangerschaften rechts.

Untersuchte Variable	OR	95% Konfidenzintervall		Irrtumswahrscheinlichkeit p	OR	95% Konfidenzintervall		Irrtumswahrscheinlichkeit p
		von	Bis			Von	bis	
	Gesamtkollektiv < 34 SSW					Einlingsgraviditäten < 34 SSW		
Zervixlänge	1,11	1,04	1,19	0,00	1,13	1,04	1,22	0,00
Zervixindex	0,32	0,06	1,84	0,20	0,28	0,04	1,71	0,17
% Trichteranteil	53353,6	0,69	4099134037	0,06	75698,7	0,81	7056298290	0,06
Zervixzustand	14,23	0,56	364,40	0,11	17,14	0,61	482,41	0,10
Öffnung innerer MM	0,96	0,89	1,04	0,31	0,97	0,89	1,06	0,53
Alter der Patientin	0,90	0,82	0,99	0,03	0,88	0,79	0,99	0,03
GA bei Untersuchung	1,03	1,01	1,05	0,01	1,03	1,00	1,05	0,02
Mehrlingsgravidität	3,93	1,13	13,66	0,03	---	---	---	---
Therapie p.o. Mg				0,27				0,62
i.v. Partusisten	0,18	0,33	0,99	0,05	0,24	0,03	2,07	0,19
i.v. Mg	534,07	0,00	0,07	0,87	504,78	0,00	0,10	0,87
p.o. Partusisten	583,76	0,00	0,09	0,89	862,79	0,00	0,02	0,89

In allen Gruppen ist die Zervixlänge ein unabhängiger, signifikanter Parameter, der auf eine drohende Frühgeburt hinweist. Anhand der Ränge im Mann-Whitney-Test, der zuvor durchgeführt wurde, ist eine kurze Zervixlänge mit Frühgeburtslichkeit assoziiert. Dies bestätigt das Ergebnis der ROC Kurven.

**Tab.41** Zusammenhang zwischen verschiedenen möglichen Einflussvariablen und dem Auftreten einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW analysiert mit der multiplen logistischen Regression; Gesamtkollektiv links und Einlingsschwangerschaften rechts.

Untersuchte Variable	OR	95% Konfidenzintervall		Irrtumswahrscheinlichkeit p	OR	95% Konfidenzintervall		Irrtumswahrscheinlichkeit p
		von	bis			von	bis	
	Gesamtkollektiv < 37 SSW					Einlingsgraviditäten <37 SSW		
Zervixlänge	1,08	1,03	1,13	0,00	1,08	1,02	1,13	0,00
Zervixindex	0,51	0,08	3,41	0,49	0,44	0,06	3,14	0,41
% Trichteranteil	39,34	0,00	765794,83	0,47	44,83	0,00	1065987,38	0,46
Zervixzustand	5,56	0,45	68,38	0,18	5,16	0,40	66,20	0,21
Öffnung innerer MM	1,00	0,93	1,08	0,93	1,01	0,94	1,09	0,75
Alter der Patientin	0,97	0,91	1,03	0,35	1,05	0,98	1,01	0,13
GA bei Untersuchung	1,01	0,99	1,02	0,34	1,01	0,99	1,02	0,32
Mehrlingsgravidität	11,48	3,38	39,04	0,00	---	---	---	---
Therapie p.o. Mg				0,39				0,36
i.v. Partusisten	0,66	0,26	1,69	0,39	0,66	0,25	1,77	0,41
i.v. Mg	2,53	0,39	16,43	0,33	4,11	0,39	43,47	0,24
p.o. Partusisten	1642,30	0,00	0,03	0,66	1416,2	0,00	0,02	0,68

Es fällt auf, dass für Frühgeburten vor vollendeten 34 SSW im Gesamtkollektiv und auch bei den Einlingsschwangerschaften andere Variablen (Alter der Schwangeren mit steigendem Risiko bei höherem Alter, GA bei der Untersuchung mit steigendem Risiko bei früherer Vorstellung und das Vorliegen einer Mehrlingsgravidität) einen signifikanten Erklärungsbeitrag zur Frühgeburt liefern. Bei Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW sind ausschliesslich Zervixlänge und Mehrlingsschwangerschaft signifikant.

## **6 Diskussion des low-Risk Kollektivs (Gr.A/B)**

Bei strikten low-Risk Kollektiven von Schwangeren, d.h. Schwangere, bei denen kein erhöhtes Frühgeburtsrisiko bekannt ist, ist die Einschätzung des Frühgeburtsrisikos schwierig. Die in diesem ersten Teil der Arbeit vorgestellten Ergebnisse dienen der Überprüfung der transvaginalsonographischen Wertigkeit der Zervixbeurteilung bei einem low-Risk Kollektiv hinsichtlich eines isolierten Indikators für die Früherkennung einer drohenden Frühgeburt. Die Schwangeren wurden prospektiv auf das individuelle Frühgeburtsrisiko überprüft. Alle Schwangeren, die bekannte Frühgeburtsrisiken anamnestisch und während der Schwangerschaft aufwiesen, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Die dargestellten Ergebnisse werden im folgenden diskutiert und mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen. Anschließend wird erörtert, inwieweit die Zervixuntersuchung als Frühgeburtsmarker verwendet werden kann und ob eine Einbeziehung in die Routine denkbar wäre.

### **6.1 Zervixlänge, -breite, -trichterbildung und der Valsalvamanöver mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv**

Der Mittelwert der Zervixlänge der Gruppe B – Termingeburtsgruppe mit 41,93 mm findet sich in der Literatur bestätigt. Cook et al. 1996 beschreibt einen Mittelwert von 40,6 mm zwischen der 18. und 30. SSW, Taipale et al. 1998 einen Mittelwert von 40 mm und Heath et al. 1998 einen geringfügig niedrigeren Wert von 38 mm.

In der vorliegenden Studie kann demzufolge von einem realistischen Meßergebnis ausgegangen werden. Ausgenommen Iams 1996 beschreibt einen Mittelwert von 35 mm. Die Arbeitsgruppe untersuchte sowohl high-risk als auch low-risk Patientinnen in einem gemeinsamen Kollektiv. Im inhomogenen Studienkollektiv ist möglicherweise das differierende Ergebnis zur vorliegenden Arbeit begründet.

Der Mittelwert der Zervixlänge mit 22 SSW der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe der vorliegenden Arbeit lag bei 36,07mm. Damit entspricht der Mittelwert von Iams et al.

dem Mittelwert der vorliegenden Frühgeburtsgruppe. Die Ähnlichkeit der Werte der vorliegenden Frühgeburtsgruppe mit denen eines high-risk Kollektivs deutet auf eine Annäherung der Frühgeburtsgruppe an ein high-risk Kollektiv hin. Das bedeutet, daß eine kürzere Zervixlänge mit einem höheren Frühgeburtsrisiko verbunden ist.

Betrachtet man die Verteilung der Werte der vorliegenden Untersuchung, ist die weite Streuung zu beachten. Die Werte gruppierten sich in Gruppe A und B zwischen 23 mm und 61 mm. Ähnlich weit verteilte Werte wurden von Murakawa 1993 beschrieben. Die dort gefundenen Werte befanden sich im Bereich zwischen 21 mm und 42 mm. Desweiteren beschrieb Taipale 1998 für die Termgeburtsgruppe und die Frühgeburtsgruppe einen Wertebereich von 25-50 mm. Die in dieser Arbeit erhobenen Werte wurden dadurch bestätigt und verdeutlichen die große interpersonelle Variabilität der Zervixlänge.

In der vorliegenden Arbeit wurde der transvaginalsonographische Zugang zur Untersuchung der Zervix gewählt, da dieser Weg allgemein akzeptiert die verlässlichsten Ergebnisse ergibt. Frühe Arbeiten Mitte der 80er Jahre verglichen hierzu die Treffsicherheit der abdominalsonographischen Untersuchung der Zervix mit der transvaginalsonographischen. Die Zervix wurde in 76% der Fälle abdominalsonographisch und in 83% der Fälle transvaginalsonographisch exakt dargestellt. Die transvaginalsonographische Untersuchung bot der Arbeitsgruppe zufolge zusätzlich den Vorteil, eher unabhängig von der Blasenfüllung der Schwangeren und leichter reproduzierbar zu sein (Brown 1986). Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der digitalen Zervixuntersuchung war bei der Transvaginalsonographie ebenfalls größer. Schon Anfang der 90er wurde beobachtet, daß speziell die transvaginale Zervixsonographie die Möglichkeit bietet, objektive und reproduzierbare Zervixmessungen auch hinsichtlich der Diagnose einer vorzeitigen Reifung der Zervix zu erhalten und das Frühgeburtsrisiko einzuschätzen. Die Patientinnen, bei denen die Zervix abdominalsonographisch untersucht wurde, ließ sich kein signifikantes Ergebnis feststellen (Andersen 1990). Ein signifikanter cut-off-Wert konnte nicht bestimmt werden, der Zusammenhang zwischen transvaginalsonographisch gemessener verkürzter Zervix und erhöhtem Frühgeburtsrisiko war allerdings signifikant. Untersuchungen bzgl. der Interobservervariabilität bestätigten die Übereinstimmung der Meßergebnisse zweier Untersucher (Goldberg 1997). 74% der Messungen stimmten

überein, was eine Korrelation von  $r^2 = 0.53$  mit  $p = 0.0001$  ergab. Im Vergleich der Übereinstimmung der digitalen Untersuchung und transvaginalen Zervixsono-graphie erbrachte hingegen keine gute Übereinstimmung (Goldberg 1997). Die digitale Evaluation der Zervix wies eine hohe Interobservervariabilität auf und die gesamte Zervixlänge bis zum inneren Muttermund konnte nicht erfasst werden. Dies wurde auch bei Messungen in einem Risikokollektiv bestätigt (Gomez 1994). Es dürfte heute keinen Zweifel mehr daran geben, dass die transvaginalsonographische Zervixlängenmessung der digitalen Zervixlängeneinschätzung überlegen ist, da sie die Möglichkeit der Visualisierung, der Reproduzierbarkeit, der Beurteilung des Os internum und digitalen Speicherung, und aufweist.

Bei der Untersuchung der Zervixbreite wurden für die Gruppe A - Frühgeburtsgruppe mit 34 mm ein sehr ähnlicher Mittelwert zu dem der Gruppe B - Termingeburtsgruppe mit 32 mm gemessen. Die Werteverteilung der beiden Gruppen A und B befand sich ebenfalls im gleichen Bereich zwischen 20 und 44 mm. Die Literatur zeigt wenige Studien zur Untersuchung der Zervixbreite. Smith (1992) beschrieb einen Mittelwert von 35 mm mit 23 SSW. Cook (1996) bestätigte eine Zervixbreite von 30 mm. Die letztgenannte Arbeitsgruppe unterscheidet zwischen einem niedrigeren Wert bei Erstgebärenden (29 mm) gegenüber Mehrgebärenden (31 mm). Die Werte für die Zervixbreite mit 32 SSW der vorliegenden Studie lagen im Bereich der anderen Arbeitsgruppen, wobei die große Streuung der Werte zu beachten ist. Die mit 22 SSW erhobenen Werte der Zervixbreite machen deutlich, daß sich keine spezifischen Veränderungen und Unterschiede zwischen der Termingeburtsgruppe und der Frühgeburtsgruppe erkennen lassen. Dies wird durch die heterogene Darstellung in der Literatur, wie oben beschrieben, bestätigt. Die Annahme, daß eine größere Zervixbreite durch ödematöse Auflockerungen im Rahmen eines Frühgeburtsgeschehens begründet ist, wurde in der Literatur in Frage gestellt. Eine Zervixbreite von mehr als 30 mm für sich alleine gemessen stellt demzufolge kein Reifungskriterium dar. Dies gilt, wenn die Zervix in voller Länge erhalten und länger als breit ist. (Bloechle 1994).

Die Ausbildung eines Trichters wurde bei insgesamt 8 von 154 Schwangeren (5%) diagnostiziert. In Gruppe A - Frühgeburtsgruppe war es eine von 13 Schwangeren (7,7%). In Gruppe B – Termingeburtsgruppe waren es 7 von 141 Schwangeren (5%).



Die Patientin mit Trichterbildung der Frühgeburtsgruppe wies einen Y-Trichter auf. Dieser steht für eine deutliche Eröffnung des Os internum. Anteilmäßig ist die Gruppe der Schwangeren mit Trichterbildung in der vorliegenden Arbeit sehr gering. Bei Arbeiten mit höheren Fallzahlen bietet die Literatur deutlichere Ergebnisse. Taipale et al. 1998 beobachteten geringere Anteile von Trichterbildungen in einer Termingeburtsgruppe (0,4%) und häufiger Trichterbildungen in Frühgeburtsgruppen (10% bei Geburt < 37 SSW; 16% bei Geburt <35 SSW). Diese Ergebnisse wiesen auf das deutlich erhöhte Risiko einer Frühgeburt beim Auftreten von Trichtern im Bereich des Os internum hin (17-fach, bzw. 28-fach erhöhtes Risiko). Bezogen auf ein Risikokollektiv soll eine Dilatation des Os internum von >5 mm einen guten prädiktiven Wert in einem Risikokollektiv anzeigen (Okitsu 1992). Dies zeigt, daß Trichterbildungen bei Schwangeren in einem unselektierten oder high-risk Kollektiv häufiger beobachtet werden. Eine Beurteilung eines low-Risk Kollektivs mit umfangreichen Ausschlußkriterien liegt bisher nicht vor. Die absolut geringe Anzahl an Trichterbildungen im vorliegenden Studienkollektiv ergab sich aus der Forderung nach einem low-Risk Kollektiv mit umfangreichen Ausschlußkriterien. Timor-Tritsch (1996) betonte die signifikante Verwertbarkeit der Erweiterung des Os internum hinsichtlich einer Therapienotwendigkeit. Das Auftreten einer Dilatation im Bereich des inneren Muttermundes sei das Unterscheidungskriterium zwischen echten und falschen vorzeitigen Wehen ohne Muttermundswirksamkeit (Timor-Tritsch 1996). Das gilt speziell vor dem Hintergrund, daß die Eröffnung des Os internum im allgemeinen asymptomatisch verläuft und auch in der digitalen Tastuntersuchung nicht zu diagnostizieren ist (Fox 1996).

Bei allen 154 untersuchten Frauen konnte durch einen Valsalva- Preßversuch keine versteckte Erweiterung des Os internum sichtbar gemacht werden. D.h. alle Valsalva-Preßversuche mit 22 SSW waren negativ. Daraus ist zu schlußfolgern, daß alle in dieser Arbeit untersuchten Frauen mit 22 SSW trotz Provokation ein suffizient verschlossenes Os internum aufwiesen. Andere Studien verglichen high-risk Kollektive mit non-risk Kontrollkollektiven und bestätigten diese Ergebnisse. Im low-Risk Kollektiv wurde keine Veränderungen am Os internum durch Druckerhöhung festgestellt. Auch nur ein kleiner Teil des high-risk Kollektivs zeigte Veränderungen durch den Druck am Os internum (Guzman 1994). Eine spätere vorzeitige Zervixreifung in einem low-Risk

Kollektiv ist durch einen Valsalva Pressversuch mit 22 SSW nicht korrelierbar. Daher zeigen sich in der vorliegenden Arbeit keine positiven Ergebnisse beim Valsalva-Preßversuch. Im Vergleich verschiedener Methoden zur Provokation einer Eröffnung des Os internum wurden Beobachtungen gemacht, daß in high-risk Kollektiven die Erhöhung des transfundalen Drucks, z B. durch einen Valsalva – Preßversuch, eine signifikant höhere Aussagekraft hat als Husten oder Stehen (Guzman 1997). Die Veränderungen des Os internum zeigten sich, bestätigt in den Arbeiten von Timor-Tritsch (1996) , erst bei high-risk Patientinnen. Da die Eröffnung des Os internum häufig asymptomatisch verläuft, lässt sich schlussfolgern, dass eine routinemäßige Beobachtung der Veränderungen am Os internum mittels Transvaginalsonographie in einer high-risk Population in Erwägung zu ziehen ist (Fox 1996).

### **6.1.1 Mittelwertvergleich der Zervixlänge und –breite mit 22 SSW im low-Risk Kollektiv**

Nach der Beschreibung der Werteverteilung der Zervixlänge mit 22 SSW werden in diesem Abschnitt die Mittelwerte der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe in Relation gesetzt und auf einen signifikanten Unterschied getestet. In Tab.10 ist der T-Test zum Mittelwertvergleich der Zervixlänge mit 22 SSW dargestellt. Wie in Kap.4.3. beschrieben, wird ein signifikanter Unterschied ( $p=0,017$ ) zwischen den Mittelwerten der Gruppen A und B festgestellt. Damit wurde die durchschnittliche Zervixlänge in der Frühgeburtsgruppe signifikant kürzer als die der Termingeburtsgruppe gemessen. Von dem signifikanten Unterschied der Zervixlänge mit 22 SSW zwischen Gruppe A und B ausgehend wird festgestellt, daß die prädiktive Aussagekraft der Zervixlänge begrenzt ist. Im Ergebnisteil ist die Problematik der sehr weiten Streuung der Werte von Gruppe A und Gruppe B diskutiert worden. Diese weite Werteverteilung und hinzukommend die relativ geringe Fallzahl in Gruppe A schränken die Aussagekraft ein. Wie unten diskutiert wird, kann für das Kollektiv ebenfalls kein signifikanter cut-off-point festgelegt werden.

Bei der Betrachtung der Werteverteilung der Zervixbreite ist der ähnliche Mittelwert der Gruppe A - Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe festzustellen (siehe Tab.6). Der Vergleich der Mittelwerte mittels Mann-Whitney-U-Test mit einem

p-Wert= 0,408, bestätigt den erwarteten nicht signifikanten Unterschied. Die Zervixbreite mit 32 SSW zeigt keinen signifikanten Unterschied, der Gruppe A von Gruppe B trennen würde. Die Zervixbreite kann somit nicht als möglicher prädiktiver Wert hinzugezogen werden. Weitere Untersuchungen konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

## **6.2 Zervixlänge, -breite, -trichterbildung und Valsalvamanöver mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Die erhobenen Werte der Zervixlänge der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe gruppieren sich mit 32 SSW um Werte zwischen 14 und 38 mm. Die Werte der Gruppe B – Termingeburtsgruppe sind zwischen 23 mm und 54 mm sehr weit gestreut. Es liegt eine deutliche Überschneidung der Wertegruppen von Gruppe A und B vor.

Die erhobenen Werte der Zervixlänge mit 32 SSW fallen, wie erwartet, niedriger als mit 22 SSW aus. Sowohl der Mittelwert der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe mit 31 mm als auch der Mittelwert in Gruppe B – Termingeburtsgruppe mit 36,7 mm liegen deutlich unter dem Wert mit 22 SSW. In der Literatur wird eine signifikante Abnahme der Zervixlänge ab der 28. bzw. 31. SSW im Vergleich zu Messungen im ersten Trimenon beschrieben (Kushnir 1990, Eppel 1994). Dies entspricht den Werten der vorliegenden Arbeit. Diese Werte entsprechen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Andere Arbeiten begrenzen sich auf den Zeitraum < 30 SSW und konnten keine Verkürzung der Zervixlänge feststellen (Cook 1996, Zorzoli 1994). Eine Verkürzung der Zervix beginnt signifikant ab 31 SSW. Diese Verkürzung der Zervixlänge jenseits von 31 SSW bestätigten bereits abdominalsonographische Zervixlängenmessung (Ayers 1988). Die Messwerte sind wegen der abdominalsonographischen Ungenauigkeit nicht vergleichbar, die Tendenz der Verkürzung wird bei beiden Meßmethoden aber bestätigt. Die Zervixbreite mit 32 SSW zeigte keinen Unterschied zwischen den Werten der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe.

Desweiteren ist in Gruppe A und B kein Unterschied zu den Werten mit 22 SSW festzustellen. Beide Gruppen überschneiden sich mit den Werten mit der 32 SSW in Minimum, Maximum und Mittelwert. Der Mittelwert in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe

beträgt 33,4 mm. Der Mittelwert der Gruppe B – Termingeburtsgruppe beträgt 32,74 mm, unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen (siehe Tab.9, Abb.14)

In der Literatur wird zwar ein Unterschied in der Zervixbreite zwischen Erstgebärenden und Mehrgebärenden festgestellt, jedoch ohne signifikante Korrelation mit dem Schwangerschaftsalter (Zorzoli 1994). Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Wenige Studien in der Literatur betrachten die Untersuchung der Zervixbreite für den Zeitraum bis zur 30. SSW (Cook 1996). Nur eine Literaturstelle beschreibt bei einem low-risk Kollektiv eine Zunahme der Zervixbreite bei gleichzeitiger Verkürzung der Zervix im Verlauf der Schwangerschaft (Smith 1992). feststellen. Schlussfolgernd ergibt nach Berücksichtigung der Studien und der vorliegenden Ergebnisse die Zervixbreite mit 32 SSW keinen Anhalt für Hinweise auf eine drohende Frühgeburt.

Hinsichtlich der Trichterhäufigkeit zeigt sich eine geringe Verschiebung mit 32 SSW gegenüber 22 SSW in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe. Auf das vorliegende Kollektiv bezogen, zeigen die Schwangeren der Gruppe A mit 32 SSW eine häufigere Trichterbildung als mit 22 SSW. In Gruppe A – Frühgeburtsgruppe zeigen 2 von 5 Schwangeren eine Trichterbildung. In Gruppe B – Termingeburtsgruppe bleibt das prozentuale Verhältnis etwa gleich. 93% der Schwangeren in Gruppe B weisen keine Trichterbildung auf. Der Vergleich der Häufigkeit der Trichterbildung in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe der vorliegenden Arbeit ergibt einen p – Wert = 0.071 (siehe Kap. 4.4.1). Aufgrund der geringen Fallzahl kann nicht verallgemeinert werden. Wie aus den eigenen Ergebnissen beschrieben (s.u.) ist dagegen in high-risk Kollektiven eine Trichterbildung als Hinweis auf eine drohende Frühgeburt zu werten und Therapieindikationen daraus zu stellen. Die Trichterbildung wird auch als ein flüchtiges Phänomen beobachtet, das sich innerhalb von Stunden verändern bzw. auch zurückbilden kann (Rageth 1997).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß eine Trichterbildung in dem vorliegenden low-Risk Kollektiv als ein Hinweis auf eine drohende Frühgeburt zu werten ist. Zur eindeutigen Evaluation müßte dies mit einer Patientinnengruppe von n=1000 untersucht werden.

Der Vergleich der Häufigkeit eines positiven Valsalva-Preßversuches mit 32 SSW zwischen Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe ergibt im Fishers Exakt Test einen  $p$  – Wert = 0,16. Der Valsalva Preßversuch zeigte in Gruppe A und B jeweils ein positives Ergebnis. D.h. bei jeweils einer Patientinnen aus Gruppe A und B ließ sich eine Erweiterung des Os internums durch transfundalen Druck provozieren. Dies weist unter Vorbehalt der kleinen Zahlen auf eine fehlende Wertigkeit des Valsalvapreßversuchs im low-Risk Kollektiv hin. Mit 22 SSW war bei allen Schwangeren ein Valsalva-Preßversuch negativ. Das gelegentliche Auftreten positiver Valsalva-Preßversuche mit 32 SSW weist auf eine Reifung der Zervix mit Auflockerung des Os internum mit zunehmender Schwangerschaftsdauer hin. Veränderungen am Os internum sind durch einen Preßversuch im Risikokollektiv häufiger als beim low-Risk Kollektiv beschrieben worden (Guzman 1994).

### **6.2.1 Mittelwertvergleich der Zervixlänge und –breite mit 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Beim Vergleich der Meßergebnisse der Zervixlänge mit 32 SSW (siehe Kap. 4.4) ist bestätigt worden, daß mit einem  $p$  Wert = 0,437 kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und B – Termingeburtsgruppe besteht. Das bedeutet, daß die Zervixlängen der Gruppe A mit 32 SSW nicht signifikant kürzer sind als die der Gruppe B. Die Zervixlänge mit 32 SSW kann damit nicht zur Unterscheidung der Gruppen A und B hinzugezogen werden.

Verglichen mit den Werten mit 22 SSW tritt bis 32 SSW eine Verkürzung der Zervixlänge um 5mm ein. Die erwartete physiologische Verkürzung der Zervixlänge im Verlauf der Schwangerschaft kann in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Murakawa et al. 1993 untersuchten die Zervixlänge in einem Zeitraum bis 38 SSW. Die Arbeitsgruppe beschreibt einen deutlichen Unterschied zwischen den Werten der Frühgeburtsgruppe und der Termingeburtsgruppe. Bei dem betrachteten Kollektiv handelt es sich um ein high-risk Kollektiv, teils mit vorzeitigen Wehen. Das Kontrollkollektiv bei Murakawa zeigte eine lineare Verkürzung der Zervixlänge im Schwangerschaftsverlauf. Dies bestätigt die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Verkürzung der Zervixlänge zwischen 22 SSW und 32 SSW. Der nicht signifikante

Unterschied zwischen den Mittelwerten der Zervixlänge mit 32 SSW zwischen Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe zeigt, daß die Zervixlänge auch mit 32SSW bei diesem Kollektiv nicht als prädiktiver Wert in Betracht gezogen werden kann.

Die Werte der Zervixbreite mit 32 SSW werden mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen. Mit einem p - Wert = 0,494 ist der Unterschied der Zervixbreite mit 32 SSW zwischen Gruppe A - Frühgeburtsgruppe und Gruppe B Termingeburtsgruppe als nicht signifikant einzuordnen.

Ebenso verändert sich der Wert der Zervixbreite mit 32 SSW nicht im Vergleich zum Wert der Zervixbreite 22 SSW. Weitere Untersuchungen der Zervixbreite konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

### **6.3 Mögliche prädiktive Werte mit 22 SSW und 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Nach Ausschluß der Untersuchungen von Zervixbreite, Trichterbildung und Valsalva Preßversuch als möglichen prädiktiven Wert, steht hier die Zervixlänge zur Diskussion. Wie auf Abb.25 zu erkennen, ist es aufgrund der weit gestreuten Werteverteilung nicht möglich, einen prädiktiven Wert zu berechnen. Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte von Gruppe A und B ( $p=0,017$ ) beschreibt in diesem Fall nicht ausreichend die Gesamtdarstellung der Werte. Die Werte von Gruppe A und B überschneiden sich im gesamten Wertebereich, demzufolge kann die Berechnung eines prädiktiven Wertes nicht erfolgen. Tongsong (1995) erreichte bei einem cut-off-point von 35 mm einen negativ prädiktiven Wert von 93%. Damit wird eine Zervixlänge von  $> 35$  mm als Ausschlußwert für eine Frühgeburt angegeben. Allerdings wurden nur 66% der Frühgeburten erfaßt. Die Arbeitsgruppe gab keinen positiv prädiktiven Wert für eine Zervixlänge  $< 35$  mm an. Dieser läge bei 20%. Damit trat nur bei 20% der Schwangeren mit einer Zervixlänge von  $< 35$  mm tatsächlich eine Frühgeburt ein (Tongsong 1995). Die Werte der Zervixlänge der vorliegenden Untersuchung zeigen eine weite Streuung. Ein positiver prädiktiver Wert ist für die Vorhersage einer Frühgeburt von größerem Aussagewert als ein negativer prädiktiver Wert. Ein positiv prädiktiver Wert ist für die vorliegende Arbeit nicht festzulegen. Deshalb wurde auf eine Berechnung des negativ prädiktiven Wertes in der vorliegenden Arbeit verzichtet. Das von Tongsong

untersuchte Kollektiv enthält desweiteren im Gegensatz zu dem vorliegenden Kollektiv Frauen mit Risikofaktoren für eine Zervixreifung und ist daher nicht vergleichbar. Wie beschrieben zeigen high-risk bzw. unselektierte Kollektive deutlich unterschiedliche Werte zu low-Risk Kollektiven. Es wären in dem high-risk Kollektiv von Tongsong et al. deutlich signifikantere Wahrscheinlichkeiten zu erwarten. Der cut-off von 35 mm liegt im Vergleich zu anderen Untersuchungen im Bereich der dortigen Mittelwerte (38 mm und 35 mm respektive). Damit liegt der cut-off-point für die Zervixlänge von 35 mm bei Tongsong et al. im mittleren Bereich der Werteverteilung. Eine gleich große Anzahl Patientinnen arrangieren sich über- bzw. unterhalb dieses Wertes. Das bestätigt die vorliegende Arbeit (mittlere Zervixlänge in Gruppe A = 36 mm). Der von Tongsong festgelegte cut-off für die Zervixlänge von 35 mm kann in der weiteren Literatur nicht bestätigt werden (Taipale 1998). Taipale zeigte für die Zervixlänge als prädiktiven Wert eine geringe Sensitivität und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert. Der cut-off wurde auf 29 mm festgelegt, die Verwendung dieses Wertes im Rahmen eines Screenings bei einem low-risk Kollektiv aber von den Autoren selbst in Frage gestellt. Die Untersuchung der vorliegenden Arbeit an einem low-Risk Kollektiv von Schwangeren kann die eingeschränkte Aussagekraft der Zervixlänge als prädiktiven Wert bestätigen. Für die Zervixlänge mit 22 SSW kann in einem low-Risk Kollektiv kein prädiktiver Wert angegeben werden.

Nach der Betrachtung der Werte mit 32 SSW kann für keinen Parameter ein prädiktiver Wert festgelegt werden. Die Werte der Zervixlänge mit 32 SSW zeigen eine deutliche Überschneidung (siehe Abb.13). Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppe A und B festgestellt werden (siehe Tab.16). Die Werte der Zervixbreite mit 32SSW überschneiden sich weitgehend (siehe Tab.9); es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppe A und B festzustellen (siehe Tab.19). Trotz der Unterschiede zwischen Gruppe A und B in der Häufigkeit der Trichterbildung läßt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Dies ist mitunter durch die geringe Fallzahl zu begründen. Die Häufigkeit des Valsalva-Preßversuches in Gruppe A und B zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zur Verdeutlichung werden zum Vergleich mit den Werten der Zervixlänge mit 22 SSW die Werte der Gruppen A und B der Zervixlänge mit 32 SSW gegeneinander

aufgetragen (siehe Abb.27). Die stärkere Streuung gegenüber der Untersuchung mit 22 SSW wird deutlich. Studien zur Diskussion der Zervixlänge als prädiktiver Wert mit 32 SSW konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Eine andere longitudinale Untersuchung der Zervixlänge im Verlauf der Schwangerschaft kann wegen fehlender Hinweise mit der Literatur nicht verglichen werden.

## **6.4 Cut-off mit 22 SSW und 32 SSW im low-Risk Kollektiv**

Unter Betrachtung von Abb.25 wird deutlich, daß aufgrund der Überschneidung der Wertebereiche der Zervixlänge von Gruppe A und Gruppe B ein signifikanter cut-off-point nicht zu definieren ist. Die Anzahl der Schwangeren in Gruppe A – Frühgeburtsgruppe ist zusätzlich klein, so daß keine allgemeine Verteilung angenommen werden kann. Heath (1998) beschreibt eine ähnliche Verteilung mit dem Unterschied, daß der betrachtete Entbindungstermin < 32 SSW (willkürlich) festgelegt wurde. Für dieses Kollektiv definiert die Arbeitsgruppe den cut-off-point bei 15mm mit sehr guten prädiktiven Ergebnissen. Wird der betrachtete Entbindungstermin auf 36 SSW festgelegt, verschlechtert sich die Sensitivität deutlich.

Die vorliegende Arbeit verwendet die Frühgeburtsdefinition der WHO. Damit wird eine Frühgeburt als eine Geburt vor vollendeten 37 SSW festgelegt. Die von Heath angenommenen Entbindungstermine verzerren die Beobachtung im Bezug auf die Frühgeburtlichkeit nach WHO Kriterium, auch wenn aufgrund der neonatologisch intensivmedizinischen Erfolge Frühgeborene > 32 SSW als weniger kritisch einzustufen sind. Mit den Annahmen der Arbeitsgruppe von Heath et al. kann keine valide Aussage über die Zervixlänge als Frühgeburtsmarker getroffen und die vorliegende Arbeit nur eingeschränkt verglichen werden. Bloechle (1994) konnte nur eine sehr geringe Sensitivität (30%) für die Erkennung des high-risk Kollektivs aus einem unselektierten Kollektiv angeben. Dies unterstützt die Annahme, daß die Voraussage einer Frühgeburt in einem high-risk Kollektiv gegenüber einem low- Risk Kollektiv aber noch eher möglich ist. Andersen (1990) beobachtete ein umgekehrt proportionales Verhältnis von Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko. Die Tendenz der kürzeren Zervixlänge in der Frühgeburtsgruppe eines per se non-Risikokollektivs wird in der vorliegenden Arbeit



bestätigt. Einen sensitiven cut-off-point konnte Andersen aus den Werten aber ebenfalls nicht festlegen. Murakawa legte einen cut-off-point bei  $< 20\text{mm}$  fest, mit einem positiv prädiktivem Wert von 100%. Damit wurden  $< 30\%$  der Frühgeburten erfaßt. Es ist zu beachten, daß es sich bei der Studie um ein high-risk Kollektiv mit geringer Stichprobengröße ( $n=32$ ) handelt. Trotz des hohen positiv prädiktiven Wertes ist der cut-off-point von  $< 20\text{ mm}$  nur bei einem kleinen Teil der Schwangeren wirksam. In einem low-Risk Kollektiv ist ein noch geringerer Teil der Schwangeren erfaßt. Es ist fraglich inwieweit die Studie von Murakawa für ein high-risk Kollektiv einen validen cut-off-point festgelegt hat. In der vorliegenden Arbeit wird ein low-Risk Kollektiv untersucht, in dem die prädisponierenden Einflußfaktoren auf eine vorzeitige Zervixreifung ausgeschlossen sind. Damit lassen sich die von einem high-risk Kollektiv abweichenden Ergebnisse erklären. Im vorliegenden low-Risk Kollektiv läßt sich für die Zervixlänge kein cut-off-point für Untersuchung mit 22 SSW festlegen.

Aus den Werten für 32 SSW kann für keinen der untersuchten Parameter ein sensitiver cut-off-point festgelegt werden. Ein möglicher sensitiver Faktor in den Messungen mit 22 SSW scheint die Zervixlänge zu sein. Mit 32 SSW überschneiden sich die Werte der Gruppen A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B - Termingeburtsgruppe. Zudem ist die Fallzahl gering. Auch für die Zervixlänge mit 32 SSW ist kein cut-off-point festzulegen. Andersen (1990) untersuchte im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit die Zervixlänge jeder Patientin nur einmal und nur im Zeitraum bis 30 SSW. Ein sensitiver cut-off-point für die Zervixlänge können Andersen et al. nicht festlegen. Iams et al. 1994 legten für ein high-Risk Kollektiv von frühgeburtsgefährdeten Schwangeren mit vorzeitigen Wehen einen cut-off-point für die Zervixlänge von  $30\text{mm}$  fest. Beide Ansätze sind mit der vorliegenden Arbeit mit der Untersuchung eines low-Risk Kollektivs bis 32 SSW nicht zu vergleichen. Die Aussagekraft der Zervixlänge als prädiktiver Wert mit 32 SSW ist demzufolge nicht signifikant.

## **7 Diskussion des high-Risk Kollektivs (Gr.C/D)**

Seit Anfang der 90er Jahre wurden intensiv Publikationen über den Stellenwert der Zervixbeurteilung im Rahmen der Frühgeburtseinschätzung veröffentlicht. In zahlreichen Studien wurden anfangs abdominal-, später transvaginalsonographisch verschiedene Risikokollektive untersucht: Patientinnen mit vorzeitigen Wehen (Ayers 1988, Eppel 1992, Okitsu 1992, Murakawa 1993, Iams 1994, Timor-Tritsch 1996, Cetin 1997), mit Zervixinsuffizienz (Okitsu 1992, Riley 1992, Berghella 1997), mit vorzeitigem Blasensprung (Rizzo 1998) und Schwangere, die aufgrund ihrer Anamnese ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz oder für eine Frühgeburt hatten (Iams 1998). Nur wenige Arbeiten schließen Geminischwangerschaften ein (Kushnir 1995). Bislang stellten alle Studien den Zusammenhang zwischen einer kurzen Zervixlänge und einer Frühgeburt dar, aber unterschiedliche Grenzwerte, Patientinnenkollektive und Definitionen der Frühgeburt (34+0 SSW bis 37+0 SSW) erschweren den Studienvergleich (Murakawa 1993, Gomez 1994, Iams 1994, Rizzo 1996, Timor-Tritsch 1996, Crane 1997, Rozenberg 1997). Unbestrittenes Resümee der vorliegenden Literatur ist, die transvaginale Zervixsonographie in die Beurteilung der Zervix bei Schwangeren mit dem Risiko einer drohenden Frühgeburt oder vorzeitiger Wehen miteinzubeziehen (Timor-Tritsch 1996).

In diesem zweiten Teil der Studie zum prädiktiven Wert der TVS wurde ein Kollektiv von Risikopatientinnen untersucht. Es wurden Schwangere mit vorzeitigen Wehen, vorzeitiger Zervixreifung und Zervixinsuffizienz (asymptomatische, passive Zervixreifung) in die Studie eingeschlossen. Bei einigen Patientinnen, die von ihrem behandelnden Frauenarzt mit der Diagnose „vorzeitige Wehen“ eingewiesen wurden, konnten stationär keine Kontraktionen (mehr) aufgezeichnet werden. Andere Patientinnen kamen mit der Einweisungsdiagnose „Zervixinsuffizienz“ und wiesen stationär im CTG Kontraktionen auf, die zum Teil subjektiv nicht bemerkt wurden. Uterine Kontraktionen haben Einfluss auf die Reifung der Zervix. Man kann davon ausgehen, dass einige Schwangere, die bei Aufnahme keine Wehen hatten, zu einem früheren Zeitpunkt zervixwirksame Kontraktionen vorlagen. Problematisch bleibt anhand der Frequenz oder Intensität der Kontraktionen echte vorzeitige Wehen von

falschen zu differenzieren (Eganhouse 1991, Iams 1995, Kolben 2000). Die Definition von vorzeitigen Wehen ist in der Literatur nicht einheitlich, was die Interpretation und den Vergleich der Studienergebnisse erschwert.

**Tab.42** Vergleich der unterschiedlichen Definition von vorzeitigen Wehen und Frühgeburten und dem prozentualen Anteil an Frühgeburten in den vergleichbaren Studien

Studie	Definition von vorzeitigen Wehen“	Frühgeburt -definition	% Frühgeburten bei Einlingen	% Frühgeburten bei Mehrlingen
Murakawa (Murakawa 1993)	Kontraktionen mind. alle 10 min für mind. 30 sec	Keine	<b>34</b>	Keine Mehrlinge
Iams (Iams 1994)	Mind. 4 Kontraktionen in 20 min oder 8 in 1 h	< 36 SSW	<b>40</b> 12 Mehrlinsschwangerschaften wurden mit 48 Einlingsschwangerschaften zusammen untersucht	
Gomez (Gomez 1994)	Regelmässige Kontraktionen mit Zervixveränderungen	< 36 SSW	<b>37</b>	Keine Mehrlinge
Timor Trisch (Timor-Tritsch 1996)	Kontraktionen in CTG-Aufzeichnung sichtbar	< 37 SSW	<b>27</b>	Keine Mehrlinge
Rizzo (Rizzo 1996)	Mind. 4 Kontraktionen in 20 min oder 8 in 1 h	< 36 SSW	<b>44</b>	Keine Mehrlinge
Rozenberg (Rozenberg 1997)	Mind. 2 Kontraktionen in 10 min mit Zervixveränderungen	< 37 SSW	<b>26</b>	Keine Mehrlinge
Crane (Crane 1997)	Regelmässige Kontraktionen mit Zervixveränderungen -Untersuchung nach Sistieren der Kontraktionen	< 37 SSW	<b>27</b>	<b>62</b>

Bei alleiniger Berücksichtigung von Schwangeren mit vorzeitigen Wehen vernachlässigt man die durch die Ultraschalldiagnostik gewonnenen Erkenntnisse über die asymptomatische Zervixreifung. Da es nur wenige Studien mit Mehrlingsschwangerschaften gibt, von denen nur eine die Frühgeburtprävalenz bei Mehrlingsschwangerschaften getrennt angibt, fällt hier ein Vergleich schwer. Die in der vorliegenden Arbeit erarbeitete Frühgeburtprävalenz von 79,2% bei

Mehrlingsschwangerschaften liegt höher als bei Crane et al. (Crane 1997), die Frühgeburthäufigkeit des Gesamtkollektivs bei Iams et al. (Iams 1994) ist unserer Gesamtprävalenz von 39,6% sehr nahe.

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen waren symptomatisch und bedurften einer stationären Behandlung und einer Therapie als Sekundärprävention einer Frühgeburt. Die Therapie wurde auch unter Kenntnis der Ultraschallbefunde indiziert. Auch wenn bislang (bisher) keine von Ultraschallbefunden abhängige Behandlungsrichtlinien vorliegen und der Ultraschallbefund dennoch die Auswahl der Therapie (Fenoterol i.v. ja/nein, Dosis hoch/niedrig) beeinflusste, war es ethisch nicht vertretbar, symptomatischen Patientinnen eine Therapie in Kenntnis eines günstigen (unreifen) Zervixbefundes vollends vorzuenthalten oder die behandelnden Ärzte nicht über die Untersuchungsbefunde zu informieren. In anderen früheren Studien wurde berichtet, dass die behandelnden Therapeuten die Ultraschallbefunde nicht mitgeteilt bekamen (Gomez 1994, Rizzo 1996, Rozenberg 1997). Es ist unklar, inwieweit die Therapie an sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben. Da laut Cochrane Database 2001 aber nur eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung von max. 7 Tagen durch Dauertokolyse erreichbar ist, ist dieser Störfaktor der unterschiedlichen Therapieeinsätze während des stationären Aufenthaltes vom Studiendesign her vertretbar. Mit Hilfe der gewonnenen Ergebnisse könnte aber eine randomisierte Studie befürwortet werden, in der bei Patientinnen mit geringem Risiko und vorzeitigen Wehen ohne signifikante Zervixverkürzung z.B. auf eine Tokolyse-Therapie verzichtet wird.

## **7.1 Mehrlingsschwangerschaften im high-Risk Kollektiv**

Mit einem 7-10 Mal höheren Frühgeburtsrisiko gegenüber Einlingsschwangerschaften (Hösli 2000) sind besonders die Mehrlingsschwangerschaften eine Risikogruppe, die besonderer Beachtung im Rahmen der Frühgeburtprävention bedürfen. Da die Anzahl der Kinder keinen Einfluss auf die Intensität der Uteruskontraktionen während der Schwangerschaft zu haben scheint (Newman 1989) und die Dehnung des Uterus unabhängig von der Anzahl der Kinder gesteigert ist, wurden 30 Geminischwangerschaften und je eine Drillings- bzw. Vierlingsschwangerschaft zu einer gemeinsamen Gruppe (Mehrlingsschwangerschaften) im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften subsumiert. In den vergleichbaren Studien wurden von Crane et al. (Crane 1997) und Iams et al. (Iams 1994) 26 respektive 12 Mehrlingsschwangerschaften untersucht. In der Gegenüberstellung mit dem von Crane untersuchten Risikokollektiv (Crane 1997) bleibt die Frühgeburtprävalenz in unserer Studie wesentlich höher (79,2 versus 61,5%). Das in Cranes Studie im Mittelwert angegebene Schwangerschaftsalter bei Geburt unterschied sich mit 34,7 Wochen nur geringfügig von den hier berechneten 35,0 Wochen. Das Intervall zwischen Krankenhausaufnahme und Geburt betrug im Durchschnitt 45,7 Tage und bei Crane 1997 40,0 Tage. Crane schloss erst Schwangere ab 23 SSW ein, während in der vorliegenden Arbeit die Grenze bei 20 SSW lag. Diese drei zusätzlichen Wochen können den Mittelwert des Intervalls entsprechend verändern. In der zweiten Studie, die symptomatische Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften untersuchte, wird nicht zwischen Einlingen und Mehrlingen unterschieden. Die Werte werden ausschliesslich für das Gesamtkollektiv angegeben (Iams 1994). Auch im Vergleich zu einer Studie, welche asymptotische Zwillingschwangere untersuchte (Wennerholm 1997), ist die Frühgeburtprävalenz bei unserem symptomatischen Kollektiv mit 79,2 versus 46% deutlich höher. Der Median des Gestationsalters unterscheidet sich mit 35,4 SSW in der vorliegenden Arbeit gegenüber 36,0 SSW nur geringfügig. Dass in der zitierten Studie auch iatrogene Frühgeburten in die Berechnung einbezogen wurden, erschwert einen Vergleich.

Das Schwangerschaftsalter, mit dem die Patientinnen in dieser Studie vorstellig wurden, unterschied sich für Einlings- und Mehrlingsgraviditäten nicht signifikant. Bezüglich des Gestationsalters bei der Geburt und dem Intervall zwischen Untersuchung und Geburt konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften nicht früher symptomatisch wurden als Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften, ist bemerkenswert. Als Grund für die höhere Frühgeburtslichkeit bei Mehrlingen wird unter anderem der erhöhte abdominelle Druck genannt, welcher sich scheinbar erst ab einem bestimmten Ausmaß durch eine (stille?) vorzeitige Zervixreifung bemerkbar macht. Dies könnte sich aber schon vor den im Median erreichten 198 Schwangerschaftstagen bei Krankenhausaufnahme auf die Zervix auswirken. Es ist bisher nicht geklärt, was Schwangere –unabhängig von der Anzahl der Feten- mit verschiedenem Risikoprofil hinsichtlich einer Frühgeburt, um den gleichen Zeitraum so vulnerabel für eine Frühgeburt mit vorzeitiger Zervixreifung macht. Bei Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften wurde beschrieben, dass der erhöhte intraabdominelle Druck zu hochfrequenten, vorzeitigen, häufig für die Patientin nicht spürbaren Kontraktionen mit einer geringen Amplitude führt (Newman 1989).

## **7.2 Zervixlänge im high-Risk Kollektiv**

### **7.2.1 Berücksichtigung verschiedener Faktoren im high-Risk Kollektiv**

Im vorliegenden high-Risk Kollektiv lag die mittlere Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften bei 28,02 mm und bei Mehrlingsschwangerschaften bei 22,17 mm. Diese Werte sind kleiner als die Normwerte der Zervixlänge in der Schwangerschaft (Kushnir 1990, Bloechle 1994, Iams 1996, Dijkstra 1999) und mit den zuvor in der Literatur beschriebenen Werten für Risikokollektive vergleichbar: bei Einlingen 22 mm (Iams 1994), 28,04 mm (Rozenberg 1997) und 30 mm (Crane 1997), und bei Mehrlingen 25 mm (Crane 1997). Die Ähnlichkeit der Werte weist darauf hin, dass das hier untersuchte Kollektiv mit Risikokollektiven anderer Studien vergleichbar ist. Die Patientinnen dieser Studie wurden zwischen der 20. und 34. SSW transvaginalsonographisch untersucht. In dieser Zeit kommt es im Normalkollektiv zu einer

physiologischen Verkürzung der Zervix (Brieger 1997, Wennerholm 1997). Einige Autoren waren der Auffassung, dass die physiologische Zervixverkürzung erst im dritten Trimenon eintritt (Ayers 1988, Andersen 1990), andere beobachteten eine konstante Verkürzung der Zervix ab dem zweiten Trimenon (Okitsu 1992, Murakawa 1993). Das symptomatische high-Risk Kollektiv der vorliegenden Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und der SSW feststellen aufzeigen:

- zwischen 20. und 25. SSW war die mittlere Zervixlänge 28,67 mm
- zwischen 26. und 29. SSW war die mittlere Zervixlänge 25,33 mm
- zwischen 30. und 34. SSW war die mittlere Zervixlänge 28,77 mm.

Bei symptomatischen Patientinnen ist die pathologische Verkürzung der Zervix von der physiologischen nicht diffenzierbar. Daher wurde eine Unterteilung des Gesamtkollektives in Gruppen nach Gestationsalter bei Untersuchung nicht durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge der Zervix und einer Frühgeburt vor vollendeten 34 und 37 SSW wurde für Einlingsschwangerschaften, nicht aber für Mehrlingsschwangerschaften nachgewiesen. Die relativ geringe Anzahl der untersuchten Mehrlingsschwangerschaften kann einen signifikanten Zusammenhang nicht aufgedeckt haben. In der Praxis ist die Risikobeurteilung der Zervixlänge, mit der sich eine symptomatische Patientin vorstellt, für die Therapie und Beratung klinisch relevant. Aus diesem Grund wurden Wahrscheinlichkeitsdiagramme erstellt, die für jede Zervixlänge das Risiko einer Frühgeburt vor vollendeten 34, 36 und 37 SSW anzeigen (Abbildung 37). Diese Diagramme errechnen sich anhand der Daten des eigenen Kollektivs der Klinik für Geburtsmedizin der Charité und können einen klinikinternen Anhalt für Beratung der Schwangeren sein.

Die Frühgeburtswahrscheinlichkeit der Mehrlingsschwangeren liegt deutlich über denen der Einlingsschwangeren. Insbesondere bei den kürzeren Zervixlängen (<30 mm) nimmt der Abstand zwischen den beiden Kurven von vor vollendeten 34 bis vor vollendeten 37 SSW zu. Das verdeutlicht, dass bei Mehrlingsschwangerschaften eine kürzere Zervixlänge ein grösseres Risiko mit sich bringt als bei Einlingsschwangerschaften und dass dieses Risiko mit Fortschreiten der Schwangerschaft - zusätzlich zu dem ohnehin erhöhten Frühgeburtsrisiko - ansteigt. Alle Kurven werden von vor vollendeten 34 SSW bis vor vollendeten 37 SSW steiler.

Das liegt an der Tatsache, dass das Risiko die Schwangerschaft vor vollendeten 37 SSW zu beenden grösser ist als vor vollendeten 34 SSW.

In dieser Studie fiel auf, dass die Zervixlängen bei Mehrlingsschwangerschaften signifikant kürzer waren als bei Einlingsschwangerschaften. Dieses Ergebnis wurde auch von anderen Autoren bei der Untersuchung eines Normalkollektivs beobachtet. Zwillingsschwangerschaften wiesen eine Zervixlänge von  $\leq 25$  mm signifikant häufiger als Einlingsschwangerschaften auf (Kushnir 1995).

Ebenso wie Murakawa 1993 konnte in der vorliegenden Arbeit bei Primiparae und bei Multiparae kein signifikanter Unterschied in der mittleren Zervixlänge aufgezeigt werden. In einer Studie von Cook et al. (Cook 1996) waren die Zervixbefunde bei Patientinnen, die schon zuvor geboren hatten, länger als bei Erstgebärenden. Als Erklärungsmöglichkeit ist ein Unterschied bei der Zervixöffnung unter der Geburt bei Primi- und Multiparae genannt. Dies sei durch strukturelle Veränderungen der Zervix durch Wehen und die Geburt erklärbar (van Dessel 1994).

### **7.2.2 Schwellwerte eines erhöhten Frühgeburtsrisikos im high-Risk Kollektiv**

Wie in anderen Studien (Crane 1997, Gomez 1994, Iams 1994, Rizzo 1996, Rozenberg 1997) wurden in dieser Arbeit Schwellwerte zum Erkennen von Patientinnen mit hohem Risiko anhand der ROC-Kurven berechnet. Entsprechend der Literatur lagen auch hier die ROC-Kurve über einer gedachten 45° Linie. Als Schwellwerte ergaben sich für Frühgeburten vor vollendeten 34 SSW 21,5 mm bei Einlingen und 15,5 mm bei Mehrlingen. Für Geburten vor vollendete 37 SSW wurden entsprechend 22,5 mm und 32,5 mm berechnet. Die Werte in vergleichbarer Literatur schwanken bei Einlingsschwangerschaften zwischen 18 und 30 mm für Geburten vor vollendeten 36 bzw. 37 SSW. Der Range der Schwellwerte für Einlingsschwangerschaften ist damit weit. In der einzigen Studie, die Werte für Mehrlinge angibt, sind es 30 mm (Crane 1997). Unterschiedliche ethnische Zugehörigkeit, verschiedene Untersuchungszeitpunkte und Definitionen der Frühgeburt und variierende Therapiekonzepte erklären die diskrepanten Studienergebnisse. Aus diesem Grund sollten die Schwellwerte in zukünftigen Studien anhand der Standardabweichungen von einem (klinikinternen?) Normogramm für die mittlere Zervixlänge der entsprechenden Population verglichen



werden. Auch der Vergleich des relativen Risikos und der Frühgeburtsprävalenz in den verschiedenen Perzentilen kann einen besseren Vergleich gewährleisten. In der vorliegenden Arbeit hatten mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Zervixlängen unter dem 25. Perzentil ( $\leq 21$  mm) eine Frühgeburt.

Für Mehrlingsschwangerschaften unterscheiden sich die Schwellwerte für Frühgeburten vor vollendeten 34 und vor vollendeten 37 SSW stark. Der Schwellwert ist für Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW so auffallend hoch, weil die Frühgeburtsprävalenz mit 79,2% sehr hoch ist. Insgesamt ist die Fallzahl der Mehrlingsgraviditäten wahrscheinlich zu gering, um repräsentative Schwellwerte angeben zu können. In Abbildung 34 wurden kumulierte Prozente nichtentbundener Patientinnen gegen das Intervall zwischen Untersuchung und Geburt aufgetragen. Für Patientinnen unter und über dem festgelegten Schwellwert wurde je eine eigene Kurve aufgetragen. Diese Abbildung wurde für Einlingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften getrennt angefertigt. Das grössere Risiko einer Frühgeburt bei Patientinnen unterhalb des Schwellwertes wird veranschaulicht. Interessant ist der grössere Abstand der beiden Kurven bei Mehrlingsschwangerschaften. Das weist bei Patientinnen unter- und oberhalb des Schwellwertes auf eine grosse Differenz der Zeitspanne bis zur Geburt hin. Allerdings lagen nur 4 von 24 Patientinnen über dem Schwellwert, was eine solche Verzerrung erklären kann. Bei Einlingen kommt es 60 Tage nach der TVS zu einer Annäherung der Kurven. Das gleiche Phänomen ist bei dem Zervixindex und dem Zervixzustand zu beobachten. Der Grenzwert scheint besonders in den folgenden 2 Monaten nach der Untersuchung von Bedeutung zu sein. Patientinnen, deren Schwangerschaft bis dahin erhalten bleibt, scheinen danach gegenüber Patientinnen mit Zervixlängen über dem Schwellwert kein höheres Frühgeburtsrisiko mehr zu haben. Hösli et al. beschränken die Vorhersagekraft der Zervixmessung auf 14-28 Tage (Hösli 1999).

### **7.2.3 Multiple logistische Regression im high-Risk Kollektiv**

In einer multiplen logistischen Regression wurde der Einfluss der Faktoren Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil, Zervixzustand, Öffnung am inneren Muttermund, Alter der Patientin, Gestationsalter bei der Untersuchung, Mehrlingsgravidität und Therapieart auf Frühgeburtslichkeit überprüft. Alle Faktoren

allein hatten einen signifikanten Zusammenhang mit Frühgeburten vor vollendeten 34 oder 37 SSW. Anhand dieses Testes wurde mit allen Parametern gleichzeitig untersucht, welche Faktoren in der Gesamtbetrachtung einen unabhängigen Faktor für das Vorkommen einer Frühgeburt lieferten. Die Berechnung wurde für das Gesamtkollektiv und für Einlinge getrennt angestellt. Für Mehrlingsschwangerschaften konnten hier aufgrund der geringen Fallzahl keine signifikanten Ergebnisse erreicht werden.

Für Frühgeburten vor vollendeten 34 SSW waren bei Einlingsschwangerschaften die Parameter Zervixlänge, Patientinnen- und Gestationsalter bei der Untersuchung signifikant und im Gesamtkollektiv zusätzlich auch der Parameter Mehrlingsgravidität signifikant. Vor vollendeten 37 SSW waren bei Einlingsschwangerschaften nur die Zervixlänge und im Gesamtkollektiv die Parameter Zervixlänge und Mehrlingschwangerschaft signifikant. Vermutlich liefert das Gestationsalter mit der frühzeitigen Vorstellung einer symptomatischen Patientin in diesem Modell nur für Geburten vor vollendeten 34 SSW einen Informationsgewinn, weil der Abstand zwischen der Untersuchung und der Geburt hier geringer ist als bei Geburten vor vollendeten 37 SSW. Patientinnen, die früh mit vorzeitigen Wehen und/oder Zervixreifung symptomatisch werden, haben durch den längeren Untersuchungszeitraum ein grösseres Risiko vor vollendeten 34 SSW zu gebären als Patientinnen, die sich erst mit 33 oder 34 SSW vorstellen. Vice versa hatten Patientinnen, die sich erst mit 34 SSW und der damit letzten von uns untersuchten SSW vorstellten, 3 weitere Wochen das Risiko einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW. Warum höheres Alter der Mutter nur vor vollendeten 34 SSW signifikanten Erklärungsgewinn liefert, ist unklar. Frauen über 35 Jahre haben zwar häufiger Frühgeburten, aber auf der anderen Seite sind auch Frauen unter 18 Jahren gefährdet (siehe Einleitung). Ferner ist das Frühgeburtsrisiko bei diesen Patientinnen nicht nur für Geburten vor vollendeten 34 SSW sondern allgemein erhöht. Von den transvaginalsonographischen Parametern war die Zervixlänge der einzige unabhängige Prädiktor einer Frühgeburt. Das spricht für eine Interaktion zwischen den einzelnen Parametern. Die Zervixlänge allein reicht demnach aus, um ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko durch eine Ultraschalluntersuchung zu erfassen. Das bestätigt auch das Ergebnis, dass anhand der AuC der ROC-Kurven die Zervixlänge im Vergleich zu den Parametern Zervixindex und prozentualem Trichteranteil die beste Aussagekraft hat. Auch Crane et al. (Crane 1997) kamen zu dem Ergebnis, dass die Zervixlänge der

beste unabhängige Prädiktor einer Frühgeburt ist. Hier fand auch ein Vergleich mit der manuellen vaginalen Untersuchung statt. Im Gegensatz zu uns konnte in der multiplen logistischen Regression bei 26 Geminischwangerschaften zumindest vor vollendeten 37 SSW (nicht jedoch vor vollendeten 34 SSW) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Eintreten einer Frühgeburt hergestellt werden. Die Anzahl der untersuchten Mehrlingsschwangerschaften ist mit 24 wahrscheinlich noch zu gering.

#### **7.2.4 Zervixtrichter und Zervixindex im high-Risk Kollektiv**

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Trichters und dem Eintreten einer Frühgeburt nur für Einlingsgraviditäten und Frühgeburten vor vollendeten 37 SSW hergestellt werden. Der prozentuale Trichteranteil war ebenso nur für Einlingsschwangerschaften, jedoch auch für Geburten vor vollendeten 34 SSW signifikant mit dem Eintreten einer Frühgeburt assoziiert. Zervixlänge und Zervixindex sind aussagekräftigere Parameter als Trichterbildung und prozentualer Trichteranteil. Das ergibt sich aus den AuC's, die mittels ROC-Kurven bestimmt wurden, und aus der Signifikanzprüfung. Der Schwellwert für den prozentualen Trichteranteil betrug bei Einlingen 42%. Bei der Untergruppe von Patientinnen mit Trichterbildung waren es 43%. Wie oben beschrieben lieferten die Trichterparameter in der multiplen logistischen Regression keinen signifikanten Informationsgewinn. Es liegt nahe, dass die Restzervixlänge von einer Trichterbildung abhängt und dass deswegen die Trichterparameter keine zusätzlichen Informationen liefern. Möglicherweise haben die transvaginalsonographisch erhobenen Faktoren jedoch einen additiven Effekt und diese Studie war zu klein, um diese Assoziation herauszufinden. Die Messung eines endozervikalen Trichters ist schwer standardisierbar, denn sowohl die Trichterlänge, als auch die Trichterbreite können sich während einer Untersuchung verändern und unterliegen individuellem Anlegen der Meßkreuze. Aus diesem Grund wird in der Literatur vorgeschlagen nur das Vorhandensein eines Trichters unter Angabe der kürzesten Zervixlänge in Datensammlungen aufzunehmen (Sonek 1998).

Der Zervixindex ( $\text{Trichterlänge} + 1/\text{Zervixlänge}$ ) ist ein Parameter, der nach den vorliegenden Ergebnissen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Eintreten einer Frühgeburt hat. Nur bei Mehrlingsschwangerschaften und Geburten vor vollendeten 34 SSW konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei Gomez et al. 1994 und bei

Rizzo et al. 1996 hatte der Zervixindex ein grösseres prädiktives Potential als andere transvaginalsonographisch erhobenen Parameter. Ferner konnte auch - anders als bei der vorliegenden Arbeit - in der logistischen Regression ein signifikanter Informationsgewinn durch Einschluss des Zervixindex in das Modell erreicht werden. In diesen Studien wurde anhand der ROC-Kurve ein Schwellwert von  $\geq 0,5$  (Rizzo 1996) bzw. 0,52 (Gomez 1994) berechnet. Der in der vorliegenden Studie berechnete Schwellwert liegt mit  $\geq 0,05$  sowohl für Einlinge als auch für Mehrlinge vor vollendeten 37 SSW um eine Zehnerpotenz niedriger. Die höheren Werte in den anderen beiden Studien weisen darauf hin, dass in diesen Kollektiven häufiger eine Trichterbildung nachweisbar war, bzw. dass die Trichter durchschnittlich länger waren als in der vorliegenden Studie. Die Frühgeburtprävalenz ist bei Gomez et al. (37%) und bei Rizzo et al. (43,5%) deutlich höher als bei den von uns untersuchten Einlingsgraviditäten (25,5%) und auch höher als in anderen Studien, die nur Patientinnen mit vorzeitigen Wehen einschliessen (s.o.). Das könnte ein Zeichen für einen späteren Untersuchungszeitpunkt (bereits weiter fortgeschrittener Frühgeburtsprozeß) und das damit höhere Frühgeburtsrisiko in den Kollektiven mit einer hohen Beteiligung von Patientinnen mit Trichterbildung sein. Beide Studien definierten die Frühgeburt  $< 36$  SSW. Es ist unwahrscheinlich, dass hier der Grund für die Differenz liegt, denn die für diese Studie berechneten Schwellwerte sind für Einlinge vor vollendeten 34 und 37 SSW identisch. Anders als in der vorliegenden Studie wurden in beiden zitierten Arbeiten auch Patientinnen nach 34 SSW untersucht. Die Möglichkeit besteht, dass mit Fortschreiten der Schwangerschaft mehr Patientinnen eine Trichterbildung hatten oder dass die Trichter grösser waren. Es ist fraglich, ob dies einen so grossen Effekt auf die Ergebnisse hat. Eventuell spielen hier auch die Einschlussdiagnosen eine Rolle: beide Studien beschränken sich auf Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und in unserer Studie wurden auch Patientinnen mit asymptomatischer Zervixreifung eingeschlossen. Zum besseren Vergleich wurde bei den prädiktiven Werten auch der in der Literatur beschriebene Schwellwert  $\geq 0,5$  berücksichtigt. Wie für den prozentualen Trichteranteil wurden die Berechnungen für das Gesamtkollektiv und für Patientinnen mit Trichterbildung getrennt durchgeführt. Andere Studien untersuchten nur das Gesamtkollektiv. Bei Trichterbildung ergaben sich die Schwellwerte 0,81 vor vollendeten 34 SSW und 0,79 vor vollendeten 37 SSW. Die

Spezifität und der npW erreichen bei dem Kollektiv mit Trichterbildung höhere Werte, gleichzeitig nehmen die Werte für Sensitivität und ppW ab. Die AuC ist für die Patientinnen mit Trichterbildung kleiner als für das Gesamtkollektiv. Damit ist auch die Aussagekraft der Untersuchung für diese Untergruppe geringer. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Beurteilung der Zervixindices und auch des prozentualen Trichteranteils alle Patientinnen zusammen untersucht werden sollen.

### **7.2.5 Prädiktive Werte im high-Risk Kollektiv**

Für die Beurteilung der prädiktiven Werte ist ein Verständnis der Begriffe Sensitivität, Spezifität, ppW und npW Voraussetzung. Die Sensitivität gibt den Anteil von Patientinnen mit richtig vorhergesehenem erhöhten Frühgeburtsrisiko aller Patientinnen mit einer Frühgeburt an, die Spezifität entsprechend den Anteil der als risikoarm beurteilten Patientinnen von allen, die ihre Schwangerschaft mit einer Termingeburt beendeten. Bedeutend ist, dass beide Parameter sich auf den tatsächlichen Sachverhalt (Frühgeburt ja/nein) und nicht auf das Untersuchungsergebnis (z.B. Zervixlänge kurz oder lang) beziehen. Das geschieht mit dem ppW, der sich durch den Anteil von Frauen mit einer Frühgeburt von den mit Risikobefund eingestuften Patientinnen berechnet und dem npW, der entsprechend den Anteil der Patientinnen mit Termingeburt von Patientinnen mit einem blanden Befund angibt. In der vorliegenden Studie wurde die Aussagekraft einer Momentaufnahme (einmalige Zervixbeurteilung bei Aufnahme) evaluiert. Das Zeitfenster bis zur Geburt ist unterschiedlich lang. Es ist letztendlich im Einzelnen nicht festzustellen, zu welchem Zeitpunkt einer drohenden evtl. voranschreitenden Kaskade des Frühgeburtsgeschehen die Patientinnen untersucht wurden. PpW und npW beziehen sich auf das Untersuchungsergebnis. Die zu untersuchenden Parameter (Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil und Trichterbildung) stehen nach der Untersuchung fest. Sie werden nicht im gleichen Maße wie Sensitivität und Spezifität durch unkalkulierbare Faktoren beeinträchtigt.

Allerdings kann durch die Therapie, die bei allen Patientinnen durchgeführt wurde, der ppW negativ beeinflusst werden. Man kann vermuten, dass es ohne Behandlung zumindest zu einer geringgradig erhöhten Anzahl von Frühgeburten gekommen wäre. Bis jetzt konnte allerdings für keine Tokolysetherapie nachgewiesen werden, dass sie eine Frühgeburt länger als 7 Tage verhindern kann (Cochrane Database 2001). Die

Therapie hat auch auf den npW Auswirkungen. Es ist anzunehmen, dass dieser Einfluss geringer ausfällt, weil hier die Gruppe der als risikoarm beurteilten Patientinnen untersucht wird. Aufgrund der Befunde werden bei diesen Patientinnen nicht alle zur Verfügung stehenden Therapiemassnahmen angewandt. Ferner ist die Wahrscheinlichkeit einer Termingeburt bei diesen Patientinnen höher als bei Patientinnen mit einem Risikobefund. Es stellt sich sowohl bei dem ppW als auch bei der Sensitivität die Frage, wie man bei Patientinnen, die laut Untersuchungsergebnis ein höheres Frühgeburtsrisiko haben, intervenieren kann. Ein hoher ppW oder eine hohe Sensitivität konnte bislang keine erfolgversprechende Konsequenz nach sich ziehen. Aus diesen Gründen legen wir besonderes Augenmerk auf den npW. NpW wie auch ppW sind von der Prävalenz einer Erkrankung abhängig. Bei fallender Prävalenz nimmt der ppW ab und der npW steigt an. Diese Tatsache ist unabhängig von der Validität eines Testes. Wie oben beschrieben, ist die Prävalenz der Frühgeburten in dieser Arbeit mit anderen Studien vergleichbar. Damit können auch die npWe und ppWe Werte gut mit denen anderer Studien verglichen werden. Tabelle 38 vergleicht die prädiktiven Werte der unterschiedlichen Parameter und Schwellwerte mit denen, die bei anderen Studien mit symptomatischen Patientinnen berechnet wurden. Sie bezieht sich nur auf Einlingsschwangerschaften und Frühgeburten vor vollendeten 36 bzw. 37 SSW. Als Beispiel der prädiktiven Werte betrachten wir den Schwellwert der Zervixlänge von  $\leq 30$  mm (in der Tabelle hervorgehoben). Die prädiktiven Werte berechneten sich in der vorliegenden Arbeit wie folgt: Sensitivität 74%, Spezifität 58%, ppW 37%, npW 87%. In der Literatur lagen die Werte entsprechend für die Sensitivität zwischen 81 und 100%, für die Spezifität zwischen 44-71,4%, für den ppW zwischen 46 und 65% und für den npW zwischen 90 und 100% (Murakawa 1993, Iams 1994, Crane 1997). Die grosse Spanne der prädiktiven Werte in den Studien können durch unterschiedliche Kollektive (Diagnose, Population, Einschlusskriterien wie SSW, Therapiebeginn vor oder nach der Untersuchung etc.) oder durch unterschiedliche Messmethoden zustande kommen. Auch die Anzahl der untersuchten Patientinnen und die Frühgeburtsprävalenz spielen eine Rolle. Der npW ist in der vorliegenden Arbeit bei allen Schwellwerten der Zervixlänge über 80%. Er steigt von 81% bei 15 mm auf 87% bei 30 mm. Für die Trichterbildung berechneten wir 82% und für den Zervixindex mit einem Schwellwert von 0,05 83%. Auch in den anderen Studien wurden hohe npWe erreicht (je nach

Studie, Parameter und Schwellwert 72-100%). Die TVS kann mit diesen hohen npWen zur Reduktion der Patientinnen, die fälschlicherweise wegen vermeintlich drohender Frühgeburt intensiv behandelt werden, beitragen. Dies kann zur Konsequenz haben, dass Schwangeren ohne objektivierbares Risiko eine Überbehandlung mit stationärem Aufenthalt und entsprechenden Nebenwirkungen hochpotenter Tokolytika, sozialer und psychischer Belastung und hohen Krankenhauskosten zugunsten einer ambulanten Überwachung erspart bleibt. Auffallend ist, dass der npW bei Mehrlingsschwangerschaften je nach Schwellwert eine grössere Spanne hat: von 26% bei 15 mm bis 75% bei 30 mm. Bemerkenswert ist auch, dass der ppW bei ihnen bei allen untersuchten Parametern hohe Werte hat (86-100%). Die hohe Frühgeburtprävalenz bei Mehrlingen kann dies erklären. Die vaginalsonographischen Befunde eignen sich bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und/oder Zervixreifung je nach Parameter auch zur Identifikation eines erhöhten Frühgeburtsrisikos (Sensitivität und ppW bei Geburt vor vollendeten 37 SSW je bis 74%, vor vollendeten 34 SSW zwischen 16 und 88%). Die Spezifität ist mit Werten zwischen 58 und 96% für Geburten <37 SSW und 53 und 95% <34 SSW ebenfalls günstig. Die höchste Sensitivität wird bei grosser Zervixlänge erreicht, die höchste Spezifität liefern kurze Zervixlängen und der prozentuale Trichteranteil.

**Tab.43** Vergleich verschiedener Studien zum prädiktiven Wert der transvaginalsonographisch bestimmten Zervixbiometrie hinsichtlich der Frühgeburtslichkeit bei Einlingen.

Studie	Pat.-zahl	Zervixbefund	Sensitivität%	Spezifität %	ppW %	npW %
<b>Murakawa 1993</b>	32	<b>Zervixlänge mm <math>\leq 30</math></b>	<b>100</b>	<b>71</b>	<b>65</b>	<b>100</b>
		$\leq 35$			44	100
		$\leq 25$			70	83
		$\leq 20$			100	72
<b>Iams 1994*</b>	60	<b>Zervixlänge mm <math>\leq 30</math></b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>55</b>	<b>100</b>
<b>Gomez 1994*</b>	59	Zervixlänge mm $\leq 18$	73	78	67	83
		Zervixindex $\geq 0,52$	76	94	89	86
<b>TimorTrisch 1996</b>	70	Trichter	100	75	59	100
<b>Rizzo 1996*</b>	108	Zervixlänge mm $\leq 20$	68	79		
		Zervixindex $\geq 0,5$	70	80	73	78
		Trichter	70	67	62	75
<b>Rosenberg 1997</b>	76	Zervixlänge mm $\leq 26$	75	73		
<b>Crane 1997</b>	162	<b>Zervixlänge mm <math>\leq 30</math></b>	<b>88</b>	<b>56</b>		
<b>diese Studie 2002</b>	220	<b><math>\leq 30</math></b>	<b>74</b>	<b>58</b>	<b>37</b>	<b>87</b>
		$\leq 25$	58	77	46	84
		$\leq 22,5$	58	82	53	85
		$\leq 20$	46	89	59	83
		$\leq 15$	34	96	74	81
		Trichter	44	86	51	82
		CX-Index $\geq 0,05$	65	76	56	83
		CX-Index $\geq 0,5$	39	91	68	77

„\*“ kennzeichnet Studien bei denen Frühgeburten  $< 36$  SSW definiert wurden (bei den anderen  $< 37$  SSW). Die prädiktiven Werte für Zervixlängen  $< 30$  mm sind zum besseren Vergleich hervorgehoben.

So kann das Ergebnis vorangegangener Studien unterstrichen werden, dass die TVS als ein sensibler und spezifischer Test zur Vorhersage einer Frühgeburt bei symptomatischen Patientinnen eingesetzt werden kann (Murakawa 1993, Gomez 1994, Iams 1994, Rizzo 1996, Timor-Tritsch 1996, Rozenberg 1997, Crane 1999). Die



Spezifität mit Werten bis zu 96% (Zervixlänge <15 mm) erlaubt den Einsatz der TVS als Screeninguntersuchung bei Risikopatientinnen.

### **7.2.6 Besonderheiten bei Mehrlingsgraviditäten im high-Risk Kollektiv**

In der vorliegenden Studie hatten die Patientinnen mit Mehrlingen fortgeschrittene Zervixbefunde: Zervixlänge, Zervixindex, prozentualer Trichteranteil und auch der Zervixzustand (geschlossen/Trichter) unterschieden sich von dem Befund bei Schwangeren, die nur ein Kind erwarteten, signifikant. Beispielsweise zeigten fast doppelt so viele Patientinnen mit Mehrlingen eine Trichterbildung (41,6% versus 21,5%). Zu diesem Ergebnis kamen auch Crane et al. bei symptomatischen Patientinnen (Crane 1999). Bei Mehrlingsgraviditäten ist die Frühgeburtprävalenz wesentlich höher. Als Prädiktoren einer Frühgeburt sind kurze Zervixlänge, hoher Zervixindex und prozentualer Trichteranteil und Trichterbildung bei diesen Risikoschwangerschaften häufiger. Auch bei asymptomatischen Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften werden fortgeschrittene Befunde häufiger beobachtet (Ramin 1999).

In zwei Studien an asymptomatischen Kollektiven mit Zwillings- bzw. Drillingschwangerschaften konnte Skentou zeigen, dass ein exponentieller Anstieg von Frühgeburten bei Patientinnen mit Zervixlängen <25 mm eintritt (To 2000, Skentou 2001). Dieser Wert errechnete sich sowohl für Zwillings- als auch für Drillingschwangerschaften und entspricht nicht dem für Einlingsschwangerschaften beschriebenen Wert <15 mm (Heath 1998). 12 von 14 Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 25$  mm und 16 von 18 Patientinnen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm beendeten in unserer Studie ihre Schwangerschaft mit einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW. Ein exponentieller Anstieg von Frühgeburten in Abhängigkeit von der Zervixlänge wurde in dieser Studie gegenüber den Ergebnissen von Skentou et al nicht beobachtet (Skentou 2001).

Es wurde beschrieben, dass asymptomatische Patientinnen mit Gemini schlechtere prädiktive Werte als Patientinnen mit Einlingen haben (Wennerholm 1997). In der vorliegenden Arbeit konnte nur für die Schwellwert-Zervixlänge 32,5 mm ein

signifikantes Ergebnis berechnet werden. Daher können die Werte nicht mit denen für Einlinge verglichen werden.

In unserer Studie fällt in der ROC-Kurve bei Mehrlingen bei 25 mm Zervixlänge ein Sprung auf. Die Sensitivität steigt hier von 57% bei 25 mm auf 86% bei 30 mm. Auffällig ist ferner ein sehr hoher Schwellwert für die Zervixlänge bei Mehrlingsschwangerschaften (32,5 mm). In einigen Punkten bleiben bei Mehrlingsgraviditäten durch die geringe Fallzahl Fragen offen, die diese Arbeit nicht klären kann. Durch die hohe Frühgeburtsprävalenz sind in den Ergebnissen möglicherweise Verzerrungen aufgetreten, die zu nicht repräsentativen Ergebnissen führen. In zukünftigen Studien über Geminischwangerschaften sollte auch die Chorionizität berücksichtigt werden, da monochoriote Gemini eine doppelt so hohe Frühgeburtsprävalenz aufweisen als dichoriote Zwillingsanlagen (Sebire 1998).

## **7.3 Frühgeburt und Risikofaktoren im high-Risk Kollektiv**

Die Frühgeburtenprävalenz in der Klinik für Geburtsmedizin in der Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin liegt bei ca. 13-14% aufgrund der erhöhten Rate von Risikoschwangerschaften. Mit 39,6% ist sie bei dem im zweiten Teil der untersuchten Kollektive ca. dreimal so hoch. Folgende potentiellen Prädiktoren, die eine Frühgeburt begünstigen, wurden untersucht: Alter der Patientin, Gestationsalter bei Krankenhausaufnahme, BMI vor der Schwangerschaft, Nationalität, Nikotinabusus, Gravidität, Parität, Abort, Abruptio oder Frühgeburt in der Anamnese, Blutung in der Schwangerschaft, Abstrichergebnis und Art der angewandten Therapie.

In dieser Arbeit konnte für das high-Risk Kollektiv ausser zwischen den transvaginalsonographischen Parametern, dem Alter der Patientin, Gestationsalter bei der Untersuchung und Mehrlingsgravidität (Gesamtkollektiv/Geburten vor vollendeten 34 SSW) bzw. transvaginalsonographisch erhobenen Faktoren, Mehrlingsgravidität und Art der Therapie (Gesamtkollektiv/Geburten vor vollendeten 37 SSW) und dem Eintreten einer Frühgeburt vor vollendeten 34 oder 37 SSW kein Zusammenhang hergestellt werden.

Die mangelnde Assoziation ist wahrscheinlich Folge der geringen Fallzahl in dieser Studie und nicht durch einen physiologischen Unterschied in der Entstehung einer

Frühgeburt zu erklären. Die einzelnen Risikofaktoren betrafen in dem untersuchten Kollektiv nicht eine ausreichende Anzahl von Patientinnen. Auch andere Studien konnten für ihre Kollektive eine Assoziation zwischen den bekannten Frühgeburtsfaktoren und dem Eintreten einer Frühgeburt nur hinsichtlich weniger Faktoren oder gar nicht herstellen. Beispielsweise wurde in einer Studie für Gemini der Einfluss von über 50 potentiellen Risikofaktoren auf das Eintreten einer Frühgeburt untersucht. Mit 24 SSW war eine kurze Zervixlänge der aussagekräftigste Prädiktor einer Frühgeburt vor vollendeten 32, 35 und 37 SSW. Harnwegsinfekte – in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht - zeigten eine signifikante Assoziation zur Frühgeburtlichkeit vor vollendeten 35 SSW und Frühgeburten in der Anamnese zeigten einen Zusammenhang mit Geburten vor vollendeten 37 SSW (Goldenberg 1996).

## **7.4 Konsequenzen aus den Ergebnisse für das high-Risk Kollektiv**

Im Umgang mit Patientinnen mit vorzeitigen Wehen fürchten sich Kliniker davor, dass abwartendes Verhalten bis zur Diagnose einer Zervixdilatation zum Versagen einer Tokolysetherapie führt. Diese Angst führt oft zu einer grosszügig gewählten Indikationsstellung zum Einsatz von Tokolytika. Man schätzt, dass 8 von 10 Patientinnen die mit der Diagnose „vorzeitige Wehen“ stationär aufgenommen werden, weder Therapie noch einen Krankenhausaufenthalt benötigen (Timor-Tritsch 1996). Bettruhe, Flüssigkeitszufuhr und Beobachtung sind bei Patientinnen mit weniger als 3 mm Zervixdilatation bei der vaginalen Untersuchung eine sichere Alternative zur Tokolysetherapie. Dieses abwartende Verhalten kompromittiert bei Persistenz der Kontraktionen und Zervixveränderungen die Effizienz einer Tokolysetherapie nicht (Utter 1990).

Unnötige und nicht ungefährliche Überbehandlung auf der einen Seite und Untertherapie auf der anderen Seite sind mögliche Konsequenzen einer nicht zutreffenden Risikoeinschätzung. Eine logische Strategie für die Frühgeburtsprävention beginnt mit dem Erkennen von Patientinnen, die durch echte vorzeitige Wehen oder fortgeschrittene Zervixinsuffizienz stark gefährdet sind. Doch hierzu fehlen bislang objektive, akkurate und schnelle Methoden. Ferner wird das Unvermögen der sicheren

Diagnose die Interpretation von klinischen Studien beeinflussen und behindern, bis ein gültiger Standard gefunden wurde.

Mit der transvaginalsonographischen Zervixbeurteilung wird ein wichtiger Parameter der pathophysiologischen Kaskade, die zur Auslösung einer Frühgeburt führt, erfasst. Wir sind optimistisch, dass mit seiner Hilfe ein Standard entwickelt werden kann, der eine bessere Risikoeinschätzung erlaubt.

Die meisten Studien bestätigen, dass das Frühgeburtsrisiko mit abnehmender Zervixlänge zunimmt (Andersen 1990; Hasegawa 1996; Heath 1998; Iams 1996; Iams 1994; Kushnir 1990; Rizzo 1996; Taipale 1998; Watson 1999; Zalar 1998).

Wie oben beschrieben erlaubt insbesondere ein guter npW mit Werten über 80% sowohl in dieser als auch in vorangegangenen Studien die Identifizierung von Patientinnen mit geringem Frühgeburtsrisiko.

Rageth konnte 1997 in einer retrospektiven Studie bei Risikopatientinnen eine Reduzierung der Hospitalisierung bei gleichbleibender Frühgeburtslichkeit nachweisen. Die Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluß von transvaginaler Ultraschalluntersuchung der Zervix auf die Vermeidung von i.v. Tokolysetherapie und langer stationärer Aufenthalte der Patientinnen. Ein Grenzwert für die Zervixlänge von 30 mm wurde hier als sinnvoll angenommen. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Dauer der stationären Behandlung verringerte sich signifikant durch die Zuhilfenahme des cut-off-points von 30 mm. Bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen und vorzeitiger Zervixreifung gibt der cut-off-point eine Hilfe zur Stellung der Therapieindikation. Auf das im ersten Teil betrachtete low-Risk Kollektiv ist dieser Grenzwert nicht zu übertragen. Ein cut-off-point für die Zervixlänge mit 32 SSW ist nicht festzulegen. Die Untersuchung der Zervix kann aber dennoch, wie bei Rageth beschrieben, im dritten Trimenon als Entscheidungshilfe herangezogen werden.

Hassan zeigte, dass bei Risikopatientinnen mit einer Zervixlänge von  $\leq 15$  mm im zweiten Trimester der ppW für die Beendigung einer Schwangerschaft vor 32 SSW bei 47,6% liegt (Hassan 2000). In unserer Studie waren es 56% vor vollendeten 34 SSW und 74% vor vollendeten 37 SSW.

Anhand der guten Darstellungsmöglichkeiten mittels Ultraschall können Therapieerfolge kontrolliert werden. In einer Studie wurde nach einer erfolgreichen

Tokolyse die Zervix transvaginalsonographisch untersucht. Die Befunde wurden in drei Gruppen eingeteilt: Progression, gleichbleibender Befund und Regression. Die Frauen mit Progression hatten ein kürzeres Intervall bis zur Geburt, ein niedrigeres Gestationsalter bei Geburt und ein geringeres Geburtsgewicht der Kinder (Lewis 1997). Der Einfluss von Tokolytika auf die Zervixlänge und -form müsste genauer untersucht werden. Denkbar wäre eine Zunahme der Zervixlänge und eine Reformierung des inneren Muttermundes nach erfolgreicher Behandlung.

Es stellt sich die kritische Frage, wie die Identifikation der Patientinnen mit hohem Frühgeburtsrisiko zur Reduktion der Frühgeburtsprävalenz beitragen kann.

Der Einsatz von Tokolytika kann derzeit eine Frühgeburt nur ca. 48 h aufhalten. In dieser Zeit ist ein intrauteriner Transport des Kindes in ein Perinatalmedizinisches Zentrum möglich und eine Lungenreifeinduktion sollte vor 34 vollendeten Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Wie aber kann eine Frühgeburt tatsächlich vermieden werden? Mit ihrem Angriffspunkt am Ort der pathologischen Veränderung wird hierzu in mehreren Studien die Cerclage vorgeschlagen. Es konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Anlage einer Cerclage zu einer messbaren Zervixverlängerung von durchschnittlich 2,7+/- 0,9 cm auf 3,6 +/-0,9 cm führte (Funai 1999). Ob sich diese Verlängerung positiv auf den Geburtszeitpunkt auswirkt, wurde noch nicht beschrieben. Nachgewiesen werden konnte aber eine signifikante Senkung der Inzidenz von Geburten vor 34 SSW bei prophylaktischer Cerclageanlage bei Patientinnen mit anamnestisch bekannter Frühgeburt vor 34 SSW gegenüber der Kontrollgruppe (Althuisius 2000).

Heath et al. führten eine grosse randomisierte klinische Studie (Heath 1998) durch und konnten bei Cerclageanlage bei Patientinnen mit einer Zervixlänge  $\leq 15$  mm die Rate der Frühgeburten unter 32 SSW auf ein Zehntel (von 52% auf 5%) reduzieren.

Auch bei Zwillingsschwangerschaften konnte anhand von sonographischen und klinischen Kriterien die Verordnung einer Cerclage zu Vermeidung sehr früher Frühgeburten beitragen. Michaels et al. beschrieben bei ihrer Studiengruppe dadurch eine Senkung der Perinatalmortalität (Michaels 1991). Nicht nur für die Indikation sondern auch zur Erfolgskontrolle der Cerclage wird die TVS in der Literatur beschrieben. Mittels Darstellung zervikaler Veränderungen nach Anlage einer Cerclage konnte eine Risikogruppe identifiziert werden, die ein höheres Frühgeburtsrisiko hat.

Die Wiederholung der Intervention scheint die Geburt im Durchschnitt 7 Wochen aufzuschieben (Fox 1998). In der Literatur finden sich aber auch weniger optimistische Studien bzgl. der Schwangerschaftsverlängerung durch Cerclage. Beispielsweise konnten Rust et al. bei 61 Patientinnen, die zwischen 16 und 24 SSW eine Öffnung des inneren Muttermundes in der TVS zeigten, keine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer oder der perinatalen Mortalität in der Gruppe der Patientinnen mit Cerclage gegenüber der Kontrollgruppe erreichen (Rust 2000).

Durch ein Therapieregime, dass sich auf die transvaginalsonographisch erhobenen Befunde stützt, ist eine individuelle Behandlung der Patientin möglich. Bei Patientinnen, die einen zufriedenstellenden Zervixbefund haben, können auf diese Art unnötige, oft lange Krankenhausaufenthalte mit hohen Kosten, Einsatz von Tokolytika mit den möglichen Nebenwirkungen und Stress für die Patientinnen in Form der psychologischen Belastung und der Umorganisation des Familienlebens vermieden werden. Die Kontrolle der Patientinnen sollten aber engmaschig sein, um eine Progredienz der Befunde nicht zu verpassen. Der zusätzliche Einsatz von fFN, mit der dieses Ziel in einer Studie ohne Verschlechterung neonataler Befunde erreicht wurde (Joffe 1999), kann diskutiert werden. Dieser Test ist jedoch kostenintensiv und nicht von unumstrittenem Nutzen (Chien 1997). Risikopatientinnen sollten eine zielgerichtete, intensive Therapie unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehender Möglichkeiten erfahren. Es ist zu erwarten, dass der Einsatz der Tokolyse bei diesen ausgewählten Patientinnen einen grösseren Nutzen haben wird als man bisher ohne diese Selektion nachweisen konnte.

## 8 Zusammenfassung

Die vorzeitige Reifung der Zervix steht im engen Zusammenhang mit den komplexen Mechanismen der Frühgeburtlichkeit. Die transvaginalsonographische Evaluation der Zervix ermöglicht im Gegensatz zur digitalen Tastuntersuchung eine objektive Dokumentation des Befundes nach Visualisierung der Zervix. Dies gilt insbesondere für die exakte Messung der Zervixlänge und die Beurteilung des Os internum. Veränderungen wie eine Trichterbildung, ein Fruchtblasenprolaps oder eine (a)-symptomatische vorzeitige Zervixreifung können sichtbar gemacht und im Trend beurteilt werden. Die Transvaginalsonographische Befunderhebung ist leicht erlernbar, objektiv und gut reproduzierbar.

In ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in wieweit bei einem **low-Risk Kollektiv** vorzeitige Reifungszeichen der Zervix vor anderen Frühgeburtsmarkern zu beobachten sind. Zur Untersuchung dieses low-Risk Kollektivs wurden **sämtliche** anamnestischen und während der aktuellen Schwangerschaft auftretenden Einflußfaktoren hinsichtlich einer Zervixreifung und eines Frühgeburtsgeschehens ausgeschlossen. Unter diesen Umständen kann im ersten Teil der vorliegenden Arbeit von einem streng genommenen low-Risk Kollektiv ausgegangen werden, in dem die Zervix als **einziger** potentieller **Marker** für ein Frühgeburtsgeschehen zu beurteilen war. Unabhängig von weiteren Frühgeburtshinweisen, die häufig erst bei bereits einsetzendem Frühgeburtsgeschehen zu erkennen sind, könnte die Zervix einen frühzeitigen prädiktiven Marker darstellen. Dies ist für ein low-Risk Kollektiv, in dem Hinweise für eine bevorstehende Frühgeburt ausgeschlossen sind, von besonderem Interesse. Die erste Messung mit 22 SSW im Rahmen des 2. Ultraschallscreenings nach den Mutterpaßrichtlinien bietet sich hierzu am besten an. Die Vorhersage einer Frühgeburt zu diesem Zeitpunkt könnte durch eine angemessene Therapie zur Verlängerung der Schwangerschaft und damit zum signifikant verbesserten neonatalen Ausgang führen. Das low-Risk Kollektiv wurde durch strenge Kriterien zusammengestellt. Alle Kriterien, die eine Erhöhung des Frühgeburtsrisikos bedeuten, führten zum Ausschluß aus dem Kollektiv. Daraus ergab sich das zunächst limitiert erscheinende Untersuchungskollektiv. Bei 154 Schwangeren mit 22 SSW und davon 60

Schwangeren mit 32 SSW wurde mittels Transvaginalsonographie die Zervix untersucht. Die untersuchten Parameter waren bei beiden Messungen Zervixlänge, Zervixbreite, Trichterbildung und Verhalten des Os internum bei Erhöhung des transfundalen Druckes (Valsalva-Preßversuch). Die Patientinnen wurden retrospektiv nach tatsächlichem Entbindungstermin der Frühgeburtsgruppe - Gruppe A oder Termingeburtsgruppe - Gruppe B zugeordnet. Mit 22 SSW zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Werten der Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und der Gruppe B – Termingeburtsgruppe nur bei den Werten der mittleren Zervixlänge (Gruppe A: 36.07 mm; Gruppe B: 41,93 mm).

Die mittleren Werte der Zervixbreite, der Trichterhäufigkeit und der Häufigkeit eines positiven Valsalva-Preßversuches mit 22 SSW unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Gruppe A und B. Mit 32 SSW zeigt sich bei keinem der gemessenen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppe A und B. Die absoluten Werte mit 32 SSW verändern sich im Vergleich zu den Werten mit 22 SSW dahingehend, daß mit zunehmenden Schwangerschaftsalter eine (erwartungsgemäß) zunehmende Reifung bzw. eine Verkürzung der Zervixlänge festzustellen ist. Auch die Häufigkeit der Trichterbildung und der positiven Valsalva-Preßversuche nimmt geringfügig zu. Die Anzahl der beschriebenen Veränderungen war in der Frühgeburtsgruppe häufiger, wobei allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Gruppe A und B festgestellt werden konnte. Die Untersuchung an einem strengen low-Risk Kollektiv ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. In der Regel wurden Arbeiten mit unselektierten Kollektiven vorgestellt. Weitergehend wurden alle untersuchten Parameter auf einen möglichen cut-off und einen positiv prädiktiven Wert überprüft. Mit 22 SSW zeigt nur die Zervixlänge einen signifikanten Unterschied zugunsten der Termingeburtsgruppe und steht damit als möglicher Marker mit 22 SSW zur Verfügung. Die Auswertung weiterer Zervixparameter mit 22 SSW zeigt über den signifikanten Unterschied der Länge hinaus keinen signifikant positiv prädiktiven Wert. Ein valider cut-off kann ebenfalls nicht festgelegt werden. **Daher kann die Zervixbeurteilung mit 22 SSW nicht als valider Frühgeburtsmarker für ein Screening im strikten low-Risk Kollektiv festgesetzt werden.**

Auch mit 32 SSW zeigt keiner der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen Früh- und Termingeburtsgruppe. Die Zervixlänge, -breite, die



Trichterbildung und die Häufigkeit eines positiven Valsalva-Preßversuches sind mit 32 SSW nicht als valide Frühgeburtsmarker für dieses Kollektiv verwertbar. Für die vorliegende Arbeit heißt das, daß für die Zervix in einem low-Risk Kollektiv keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten Parametern zwischen Gruppe A – Frühgeburtsgruppe und Gruppe B – Termingeburtsgruppe festgestellt werden können. Es ist dennoch zu beachten, dass mit 22 SSW und mit 32 SSW für die Frühgeburtsgruppe **trotz nicht-signifikanter** Unterschiede zur Termingeburtsgruppe eine größere Häufigkeit bei der Trichterbildung, dem positiven Valsalva-Preßversuch und eine kürzere Zervixlänge festgestellt wurde. Diese Ergebnisse zeigen, dass diese Parameter eine Trend auf ein drohendes Frühgeburtsgeschehen anzeigen, und eine engere Überwachung dieser Schwangeren sinnvoll erscheint.

Auch die rechtzeitige und sichere Diagnose einer drohenden Frühgeburt bei symptomatischen oder asymptomatischen Schwangeren mit vorzeitiger Zervixreifung ist bislang nicht verlässlich möglich. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde bei einem **high-Risk Kollektiv** von Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und Zervixreifung die Aussagekraft der transvaginalsonographische Zervixbiometrie untersucht.

Die Zervixbiometrie begründet sich auf der Tatsache, dass die Reifezeichen der Zervix, wie Verkürzung der Zervixlänge, Öffnung des inneren Muttermundes und Dilatation des Zervikalkanals, bei nahenden Geburtswehen unabhängig von der Schwangerschaftsdauer zunehmen.

Im zweiten Teil der prospektiven Studie wurden 196 Einlingsschwangerschaften und 24 Mehrlingsschwangerschaften transvaginalsonographisch untersucht. Alle Patientinnen befanden sich in stationärer Behandlung und hatten bei der Untersuchung ein Gestationsalter zwischen vollendeten 20 und 35 SSW. Epidemiologische, anamnestische und geburtshilfliche Risikofaktoren wurden berücksichtigt.

Bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften konnte kein signifikanter Unterschied im Gestationsalter bei der Aufnahmeuntersuchung nachgewiesen werden. Das Intervall zwischen Untersuchung und Geburt sowie Gestationsalter bei der Geburt zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. 25,5% der Einlingsschwangerschaften endeten mit einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW gegenüber 79,2% bei Mehrlingsschwangerschaften.

Bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften waren bei Geburten vor vollendeten 37 SSW die untersuchten Parameter Zervixlänge, Zervixindex (Trichterlänge +1/Zervixlänge), prozentualer Trichteranteil und Trichterbildung signifikant fortgeschritten. Bei Patientinnen mit Geburten vor vollendeten 34 SSW gab es bei dem Auftreten einer Trichterbildung keinen signifikanten Unterschied zu den Patientinnen, die später gebären. Bei Mehrlingsschwangerschaften wurde nur bei dem Zervixindex und Geburten vor vollendeten 37 SSW ein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Primiparae und Multiparae zeigten keinen signifikanten Unterschied in den Ultraschallbefunden.

Anhand von ROC-Kurven konnten Schwellwerte berechnet werden, die die theoretisch günstigste Kombination von Sensitivität und Spezifität wiedergeben. Bei der Zervixlänge sind dies bei Einlingsschwangerschaften 21,5mm für Geburten vor vollendeten 34 SSW und 22,5mm für Geburten vor vollendeten 37 SSW. Bei Mehrlingsschwangerschaften konnte einer möglicherweise zu geringen Fallzahl kein signifikantes Ergebnis berechnet werden. Für Patientinnen mit Werten unterhalb des errechneten Schwellwertes wurde sowohl bei Einlingsschwangerschaften als auch bei Mehrlingsschwangerschaften ein signifikant kürzeres Intervall zwischen der Untersuchung und der Geburt errechnet. Auch die Frühgeburtsinzidenz unterschied sich bei Patientinnen mit Zervixlängen unterhalb des Schwellwertes deutlich von den Patientinnen mit Zervixlängen oberhalb des Schwellwertes (42,9% versus 23,5% bei Einlingsschwangerschaften und 90% versus 25% bei Mehrlingsschwangerschaften für Geburten vor vollendete 37 SSW).

Für verschiedene Werte wurden prädiktive Werte zur Vorhersage einer Frühgeburt bestimmt. Der npW liegt bei den verschiedenen untersuchten Zervixlängen immer über 80%. Allen transvaginalsonographisch erhobenen Parametern konnte anhand der ROC-Kurve eine Vorhersagekraft hinsichtlich Frühgeburtslichkeit nachgewiesen werden.

Das relative Risiko steigt mit abnehmender Zervixlänge stark an: Patientinnen mit Werten auf oder unter dem 75. Perzentil hatten ein relatives Risiko einer Frühgeburt von 1,12 gegenüber Patientinnen auf oder unter der 5. Perzentil 32,12.

Anhand einer multiplen logistischen Regression wurde der Zusammenhang zwischen dem Eintreten einer Frühgeburt und möglichen Einflußfaktoren untersucht. In dieser Studie waren Zervixlänge und Mehrlingsschwangerschaft unabhängige signifikante

Parameter, die auf eine Frühgeburt sowohl vor vollendeten 34 als auch 37 SSW hinwiesen. Vor vollendeten 34 SSW lieferten auch die Faktoren Alter der Patientin und Gestationsalter bei der Aufnahmeuntersuchung einen Erkenntnisgewinn.

Nach diesen Ergebnissen kann der Einsatz der TVS zur frühzeitigen Erkennung einer drohenden Frühgeburt empfohlen werden. Ihr Nutzen liegt in der Identifizierung von symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen mit hohem Frühgeburtsrisiko. Ihnen sollte eine Maximaltherapie angeboten werden. Auf der anderen Seite können Patientinnen erkannt werden, deren Frühgeburtsrisiko gering ist. Sie können ambulant betreut und engmaschig kontrolliert werden. Insbesondere bei Patientinnen mit blandem sonographischen Zervixbefund, die bereits ein höheres Gestationsalter erreicht haben, rechtfertigen die guten negativ prädiktiven Werte eine großzügigere ambulante und abwartende Betreuung. Auch andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß eine transvaginalsonographische Überwachung von Schwangeren mit vorzeitiger Zervixreifung, besonders mit Trichterbildung am Os internum, es ermöglicht, Therapieindikationen genauer zu stellen und die Therapie und das Fortschreiten sinnvoll zu kontrollieren.

Damit können die Ergebnisse der Studie zu allgemeingültigen Standards zur besseren Risikobeurteilung der symptomatischen Patientinnen beitragen. Sie bestätigt die Ergebnisse ähnlicher Studien und untermauert sie durch die bisher höchste Gesamtfallzahl und den Einschluß von Mehrlingsgraviditäten.

# Literatur

1. **ACTOBAT** (1995). Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease [see comments]. *Lancet* 345(8954), pp 877-882.
2. **Akerlund M**, Bossmar T, Brouard R, Kostrzewska A, Laudanski T, Lemancewicz A, Serradeil-Le Gal C, Steinwall M. (1999). Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 106(10), pp 1047-1053.
3. **Althuisius SM**, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P (2000) Cervical Incompetence Prevention Randomized Cervical Trial (CIPRACT): Study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 183, pp 823-829.
4. **Ancel PY** Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002 Nov;31(7 Suppl):5S10-21. Review.
5. **Andersen HF**, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1990), 163(3), pp 859-867.
6. **Anderson AB**, Turnbull AC. Relationship between length of gestation and cervical dilatation, uterine contractility, and other factors during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1969),105(8), pp 1207-1214.
7. **Avery CM** A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants, by G. C. Liggins, MB, PhD, FRCOG, and R. N. Howie, MB, MRACP, *Pediatrics*, 1972;50:515-525. *pediatrics* 102(1 Pt 2), pp 250-251.
8. **Ayers JW**, DeGrood RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol.* 1988 Jun;71(6 Pt 1):939-44.
9. **Bartolucci L**, Hill WC, Katz M, Gill PJ, Kitzmiller JL (1984) Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 May 1;149(1):52-6.
10. **Beazley D** Cervico-vaginal IL-6 and latency in gravidas with preterm labor and PPROM.Abstract. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1998).178(2), pp S200.
11. **Berger-Menz E**, Hanggi W, Schneider H. Etiology and perinatal medical significance of prematurity below 1500g *Schweiz Med Wochenschr* May (1997), 17; 127 (20); 854-60
12. **Berghella V**, Daly SF, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N, Bhullar A, Wapner RJ. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1999). 181(4), pp 809-815.
13. **Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ** Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Sep;10(3):161-6.et al.

14. **Berghella V**, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ.  
Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):723-30.
15. **Bergmann RL**, Richter R, Dudenhausen JW: Warum nimmt die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht in Berlin zu? *Z Geb Frau* 2001; 686-691
16. **Bishop EH** Pelvic scoring for elective induction.  
*Obstet. Gynecol.* (1964). 24, pp 266-268.
17. **Black RS**, Flint S, Lees C, Campbell S. Preterm labour and delivery.  
*Eur J Pediatr.* 1996 Aug;155 Suppl 2:S2-7.
18. **Blackmore CA**, Ferre CD, Rowley DL, Hogue CJ, Gaiter J, Atrash H.  
Is race a risk factor or a risk marker for preterm delivery?  
*Ethn Dis.* 1993 Fall;3(4):372-7.
19. **Bloechle M**, Halle H, Bollmann R.  
Vaginal ultrasound cervix imaging in pregnancy--predictive value of suspicious findings on the subsequent course of pregnancy  
*Zentralbl Gynakol.* 1994;116(12):697-705.
20. **Boozarjomehri F**, Timor-Tritsch I, Chao CR, Fox HE.  
Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix before labor: presence of cervical wedging is associated with shorter duration of induced labor.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):1081-7.
21. **Brieger GM**, Ning XH, Dawkins RR, Ying KQ, Weng C, Chang AM, Haines CJ.  
Transvaginal sonographic assessment of cervical dynamics during the third trimester of normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Feb;76(2):118-22.
22. **Brook I**, Feingold M, Schwartz A, Zakut H.  
Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy-a new diagnostic approach. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Jun;88(6):640-3.
23. **Brown HL**, Britton KA, Brizendine EJ, Hiatt AK, Ingram D, Turnquest MA, Golichowski AM, Abernathy MP. A randomized comparison of home uterine activity monitoring in the outpatient management of women treated for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Apr;180(4):798-805.
24. **Brown JE**, Thieme GA, Shah DM, Fleischer AC, Boehm FH.  
Transabdominal and transvaginal endosonography: evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Oct;155(4):721-6.
25. **Buhimschi I**, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE.  
Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1755-66.
26. **Bylund B**, Cervin T, Finnstrom O, Gaddlin PO, Leijon I, Sandstedt P, Warngard O.  
Good prognosis for very low birth weight infants  
*Lakartidningen.* 1996 May 1;93(18):1720-4.
27. **Campioni P**, Goletti S, Vincenzoni M.  
Diagnostic imaging in cervical incompetence. *Rays.* 1998 Oct-Dec;23(4):637-48.
28. **Carroll SG**, Papaioannou S, Ntumuzah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH.  
Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Jan;103(1):54-9.

29. **Cetin M**, Cetin A. The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Jul;74(1):7-11
30. **Chien PF**, Khan KS, Ogston S, Owen P  
The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Apr;104(4):436-44. Review.
31. **Chung TK**, Haines CJ, Kong D, Woo WK, Rogers MS.  
Transvaginal sonography in the diagnosis and management of cervical incompetence. Gynecol Obstet Invest. 1993;36(1):59-61.
32. **Colton T**, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. Am J Obstet Gynecol. 1995 Nov;173(5):1499-505.
33. **Comparetto G**, Gullo D, Venezia R.  
Ultrasonographic diagnosis of cervico-isthmic incompetence during pregnancy. Acta Eur Fertil. 1981 Dec;12(4):323-8.
34. **Cook CM**, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Jan;103(1):16-8.
35. **Copper RL**, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol. 1993 Jan;168(1 Pt 1):78-84.
36. **Corwin MJ**, Mou SM, Sunderji SG, Gall S, How H, Patel V, Gray M.  
Multicenter randomized clinical trial of home uterine activity monitoring: pregnancy outcomes for all women randomized. Am J Obstet Gynecol. 1996 Nov;175(5):1281-5
37. **Crane JM**, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA.  
Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. Obstet Gynecol. 1999 Apr;93(4):517-22.
38. **Crane JM**, Van den Hof M, Armson BA, Liston R.  
Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. Obstet Gynecol. 1997 Sep;90(3):357-63.
39. **Creasy RK**. Preterm birth prevention: where are we?  
Am J Obstet Gynecol. 1993 Apr;168(4):1223-30.
40. **Creasy RK**, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol. 1980 Jun;55(6):692-5.
41. **Creasy RK**, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion.  
Obstet Gynecol. 1990 Jul;76(1 Suppl):2S-4S. Review.
42. **Dijkstra K**, Janssen HC, Kuczynski E, Lockwood CJ. Cervical length in uncomplicated pregnancy: A study of sociodemographic predictors of cervical changes across gestation. Am J Obstet Gynecol. 1999 Mar;180(3 Pt 1):639-44.
43. **Dudenhausen JW**. Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen. Berlin, New York 2001.
44. **Dudenhausen JW**, Korebrits C. Critical evaluation of markers for premature labor. Vaginal pH value, vaginal bacteriology, fibronectin, C-reactive protein Gynäkologe. 1995 Jun;28(3):168-74. Review.
45. **Eganhouse DJ**. A comparative study of variables differentiating false labor from early labor. J Perinatol. 1991 Sep;11(3):249-57. Review.
46. **Eppel, W**. Isthmo-cervical insufficiency. Gynäkologe (1995) 28(3): 175-80.

47. **Eppel W**, Schurz B, Frigo P, Adler A, Asseryanis E, Kudielka I, Vavra N, Reinold E. Vaginal sonography of the cervix in twin pregnancies  
Geburtshilfe Frauenheilkd. 1994 Jan;54(1):20-6.
48. **Eppel W**, Schurz B, Frigo P, Reinold E. Vaginal ultrasound studies of cervix closure with special reference to parity.  
Geburtshilfe Frauenheilkd. 1992 Mar;52(3):148-51.
49. **Eppel W**, Schurz B, Frigo P, Kudielka I, Wenzl R, Reinold E.  
Imaging of premature uterine contraction in vaginal sonography  
Z Geburtshilfe Perinatol. 1992 May- Jun;196(3):106-10.
50. **Fox R** Serial transvaginal ultrasonography following McDonald cerclage and repeat suture insertion. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998 38(1), pp 27-30.
51. **Fox R**, James M, Tuohy J, Wardle P. Transvaginal ultrasound in the management of women with suspected cervical incompetence. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Sep;103(9):921-4.
52. **Funai EF**, Paidas MJ, Rebarber A, O'Neill L, Rosen TJ, Young BK. Change in cervical length after prophylactic cerclage. Obstet Gynecol. 1999 Jul;94(1):117-9.
53. **Garfield RE**, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct;4(5):673-95. Review.
54. **Gillin AG**. Maintenance of high risk pregnancies: role of prostaglandins and other mediators. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1994 Jun;34(3):351-6. Review.
55. **Goldberg J**, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements.  
Am J Obstet Gynecol. 1997 Oct;177(4):853-8.
56. **Goldenberg RL**, Nelson KG, Davis RO, Koski J.  
Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome. Obstet Gynecol. 1984 Oct;64(4):480-4.
57. **Goldenberg RL**, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Caritis SN, McNellis D.  
The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.  
Am J Obstet Gynecol. 1996 Oct;175(4 Pt 1):1047-53.
58. **Gomez R**, Galasso M, Romero R, Mazar M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 1994 Oct;171(4):956-64
59. **Greig PC**, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. Obstet Gynecol. 1997 Sep;90(3):465-9.
60. **Grospietsch G** Perinatal Medizin (1999), 10, pp 132-133.
61. **Guyer B**, Strobino DM, Ventura SJ, MacDorman M, Martin JA.  
Annual summary of vital statistics--1995. Pediatrics. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1007-19.
62. **Guzman ER**, Houlihan C, Vintzileos A.  
Sonography and transfundal pressure in the evaluation of the cervix during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 1995 May;50(5):395-403. Review.

63. **Guzman ER**, Vintzileos AM, McLean DA, Martins ME, Benito CW, Hanley ML. The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Mar;176(3):634-8.
64. **Guzman ER**, Pisatowski DM, Vintzileos AM, Benito CW, Hanley ML, Ananth CV. A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Sep;177(3):660-5.
64. **Guzman ER**, Rosenberg JC, Houlihan C, Ivan J, Waldron R, Knuppel R. A new method using vaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix. *Obstet Gynecol.* 1994 Feb;83(2):248-52.
65. **Hack M**, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med.* 1994 Sep 22;331(12):753-9.
66. **Hagele D**, Zahn B, Berg D. Do extended preventive indications for cervix cerclage increase labor complications? A statistical analysis on direct and indirect complications of cerclage using Bavarian perinatal data 1978-1980. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1985 Sep-Oct;189(5):217-22.
67. **Harger JH**. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980 Nov;56(5):543-8.
68. **Hasegawa I**, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med.* 1996 Nov-Dec;5(6):305-9.
69. **Hassan SS**, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq$  15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1458-67.
70. **Hatjis CG**, Swain M, Nelson LH, Meis PJ, Ernest JM. Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labor. *Obstet Gynecol.* 1987 Mar;69(3 Pt 1):317-22.
71. **Heath VC**, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):318-22.
72. **Heath VC**, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):312-7.
73. **Heath VC**, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):304-11.
74. **Hellemans P**, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Mar;102(3):207-12.
75. **Hendricks CH**, Brenner WE, Kraus G. Normal cervical dilatation pattern in late pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Apr 1;106(7):1065-82.



76. **Henrich W**, Schmider A, Fuchs I, Schmidt F, Dudenhausen JW.  
The effects of working conditions and antenatal leave for the risk of premature birth in Berlin. Arch Gynecol Obstet. 2003 Apr 4 [epub ahead of print]
77. **Henrich W**, Schmidt F, Schmider A, Dudenhausen JW.  
The influence of professional activity for premature delivery  
Zentr f Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie, No 11/2001 474-78
78. **Hickok DE**, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA.  
The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with  
nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol. 1989 Jun;160(6):1525-30; discussion 1530-1.
79. **Higby K**, Suiter CR. A risk-benefit assessment of therapies for premature labour.  
Drug Saf. 1999 Jul;21(1):35-56. Review.
80. **Hoesli I**, Tercanli S, Holzgreve W.  
Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden  
Frühgeburt. Gynäkologe 33,2000; pp 361-369.
81. **Hoesli IM**, Surbek DV, Tercanli S, Holzgreve W.  
Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared  
to conventional 2D-sonography. Int J Gynaecol Obstet. 1999 Feb;64(2):115-9.
82. **Hoyme UB**, Grosch A, Roemer VM, Saling E.  
Initial results of the Erfurt Prevention of Prematurity Campaign  
Z Geburtshilfe Neonatol. 1998 Nov-Dec;202(6):247-50.
83. **Iams JD**. Cervical ultrasonography.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Sep;10(3):156-60. Review.
84. **Iams JD**, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R,  
Lockitch G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol. 1995 Jul;173(1):141-5.
85. **Iams JD**, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E,  
McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM.  
The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National  
Institute of Child Health and Human Development. Maternal Fetal Medicine Unit  
Network. N Engl J Med. 1996 Feb 29;334(9):567-72.
86. **Iams JD**, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D,  
Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM.  
The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth.  
National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal  
Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 1998 May;178(5):1035-40.
87. **Iams JD**, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P.  
Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length  
and obstetric performance. Am J Obstet Gynecol. 1995 Apr;172(4 Pt 1):1097-103
88. **Iams JD**, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF.  
Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol. 1994 Jul;84(1):40-6.
89. **Jackson GM**, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and  
ultrasound in the evaluation of cervical length. Obstet Gynecol. 1992 Feb;79(2):214-8
90. **James DK**, **Steer PJ**, **Weiner CP**, **Gonik B**.  
High risk pregnancy, Management Options, Sec Edition Saunders 1999

91. **Joffe GM**, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):581-6.
92. **Keirse MJ**. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Aug;173(2):618-28. Review.
93. **Kolben M**. Prävention und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit. *Z Geb Fra* 60, 2000; pp 206-211.
94. **Kristensen J**. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. *Acta obstetricia et gynecologica scandinavica* (1993), 72(8), pp 640-644.
96. **Kurtzman JT**, Goldsmith LJ, Gall SA, Spinnato JA. Transvaginal versus transperineal ultrasonography: a blinded comparison in the assessment of cervical length at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Oct;179(4):852-7.
97. **Kushnir O**, Izquierdo LA, Smith JF, Blankstein J, Curet LB. Transvaginal sonographic measurement of cervical length. Evaluation of twin pregnancies. *J Reprod Med.* 1995 May;40(5):380-2.
98. **Kushnir O**, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Apr;162(4):991-3.
99. **Lamont RF**, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Aug;93(8):804-10.
100. **Lei H**, Vadillo-Ortega F, Paavola LG, Strauss JF 3rd. 92-kDa gelatinase (matrix metalloproteinase-9) is induced in rat amnion immediately prior to parturition. *Biol Reprod.* 1995 Aug;53(2):339-44.
101. **Leitich H**, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1465-72.
102. **Lenihan JP Jr**. Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1984 Jan;63(1):33-7.
103. **Lettieri L**, Vintzileos AM, Rodis JF, Albin SM, Salafia CM. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol.* 1993 May;168(5):1480-5.
104. **Lewis DF**, Gallaspy JW, Fontenot MT, Burlison RD, Imseis JM, Edwards MS. Successful tocolysis: does cervical change affect time to delivery? *Am J Perinatol.* 1997 Nov;14(10):593-6.
105. **Lockwood CJ**, Kuczynski E. Markers of preterm delivery risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):301-3.
106. **Lockwood CJ**, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med.* 1999;27(1):5-20. Review.
107. **Lumley J**. (The epidemiology of preterm birth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993, 7(3): 477-98.
108. **Machui O.**, Blücher U., Dudenhausen JW (1995): Apparative bestimmung der Zervixkonsistenz, *Perinatalmedizin* 7 (1995) 131

109. **McCombs J.** Update on tocolytic therapy.  
Ann Pharmacother. 1995 May;29(5):515-22. Review.
110. **McCormick MC.** The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. N Engl J Med. 1985 Jan 10;312(2):82-90. Review.
111. **McDonald HM,** O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ.  
Vaginal infection and preterm labour.  
Br J Obstet Gynaecol. 1991 May;98(5):427-35.
112. **McGregor JA,** Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial.  
Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1337-42.
113. **McLean M,** Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R.  
A placental clock controlling the length of human pregnancy.  
Nat Med. 1995 May;1(5):460-3.
114. **Meis PJ,** Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.  
Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1231-5.
115. **Michaels WH,** Montgomery C, Karo J, Temple J, Ager J, Olson J.  
Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 1986 Mar;154(3):537-46.
116. **Michaels WH,** Schreiber FR, Padgett RJ, Ager J, Pieper D.  
Ultrasound surveillance of the cervix in twin gestations: management of cervical incompetency. Obstet Gynecol. 1991 Nov;78(5 Pt 1):739-44.
117. **Minkoff H,** Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, Clark L, Pringle G, McCormack WM.  
Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol. 1984 Dec 15;150(8):965-72.
118. **Moise KJ Jr.** Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use.  
Am J Obstet Gynecol. 1993 May;168(5):1350-3.
119. **Moore ML.** Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women? MCN  
Am J Matern Child Nurs. 1999 Mar-Apr;24(2):80-6.
120. **Morrison JC.** Preterm birth: a puzzle worth solving.  
Obstet Gynecol. 1990 Jul;76(1 Suppl):5S-12S.
121. **Murakawa H,** Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R.  
Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Obstet Gynecol. 1993 Nov;82(5):829-32.
122. **Newcomer J.** Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. Obstet Gynecol Surv. 2000 Jul;55(7):443-8. Review.
123. **Newman RB,** Gill PJ, Campion S, Katz M. The influence of fetal number on antepartum uterine activity. Obstet Gynecol. 1989 May;73(5 Pt 1):695-9.

124. **Ney JA**, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML.  
The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jun;162(6):1562-5; discussion 1565-7.
125. **Nishida H**. Outcome of infants born preterm, with special emphasis on extremely low birthweight infants. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993 Sep;7(3):611-31
126. **O'Leary JA**, Ferrell RE. Comparison of ultrasonographic and digital cervical evaluation. *Obstet Gynecol.* 1986 Nov;68(5):718-9.
127. **Osmers R**, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverenyi M, Tschesche H, Kuhn W. Origin of cervical collagenase during parturition.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1992 May;166(5):1455-60.
128. **Owen J**, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL.  
Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Sep;163(3):873-9.
129. **Owen P**, Patel N. Prevention of preterm birth.  
*Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1995 Sep;9(3):465-79.
130. **Papiernik E**, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1986 Feb;67(2):238-42.
131. **Papiernik E**. Prevention of preterm labour and delivery.  
*Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993 Sep;7(3):499-521.
132. **Rageth JC**, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Mar;9(3):183-7.
133. **Ragosch V**, Weitzel H. The current status of inducing fetal lung maturity for prevention of neonatal respiratory distress syndrome  
*Gynakologe.* 1995 Jun;28(3):203-10. Review.
134. **Rajabi M**, Dean DD, Woessner JF Jr. High levels of serum collagenase in premature labor--a potential biochemical marker.  
*Obstet Gynecol.* 1987 Feb;69(2):179-86.
135. **Ramin KD**, Ogburn PL Jr, Mulholland TA, Breckle RJ, Ramsey PS.  
Ultrasonographic assessment of cervical length in triplet pregnancies.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1442-5.
136. **Reinold E**, Eppel W, Asseryanis E, Frigo P, Schurz B.  
Role of the cervix uteri at labor onset from ultrasound studies  
*Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Oct-Dec;198(5-6):196-200.
137. **Revah A**, Hannah ME, Sue-A-Quan AK.  
Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview.  
*Am J Perinatol.* 1998;15(11):613-21.
138. **Richey SD**, Ramin KD, Roberts SW, Ramin SM, Cox SM, Twickler DM.  
The correlation between transperineal sonography and digital examination in the evaluation of the third-trimester cervix. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):745-8
139. **Riley L**, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. The implications of sonographically identified cervical changes in patients not necessarily at risk for preterm birth.  
*J Ultrasound Med.* 1992 Mar;11(3):75-9.
140. **Rizzo G**. Use ultrasound to predict preterm delivery: do not lose the opportunity.  
*Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Nov;8(5):289-92

141. **Rizzo G**, Capponi A, Angelini E, Romanini C. Ultrasonographic and Biochemical Markers of Preterm Labor. *J Matern Fetal Investig.* 1998 Dec;8(4):150-155.
142. **Rizzo G**, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C, Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan;11(1):23-9.
143. **Rizzo G**, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1146-51.
144. **Roberts WE**, Morrison JC, Hamer C, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol.* 1990 Jul;76(1 Suppl):85S-89S.
145. **Romero R**, Quintero R, Nores J, Avila C, Mazor M, Hanaoka S, Hagay Z, Merchant L, Hobbins JC. Amniotic fluid white blood cell count: a rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):821-30.
146. **Ross MG**, Hobel CJ, Bragonier JR, Bear MB, Bemis RL. A simplified risk-scoring system for prematurity. *Am J Perinatol.* 1986 Oct;3(4):339-44.
147. **Rozenberg P**, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Safe-Femme, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jan;176(1 Pt 1):196-9.
148. **Rust OA**, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):830-5.
149. **Sarti DA**, Sample WF, Hobel CJ, Staisch KJ. Ultrasonic visualization of a dilated cervix during pregnancy. *Radiology.* 1979 Feb;130(2):417-20.
150. **Savitz DA**, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Feb;164(2):467-71.
151. **Schneider H**. Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung. *Gynäkologe* 22, 2000 pp 336-343.
152. **Sebire NJ**, D'Ercole C, Carvelho M, Sepulveda W, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 May;11(5):324-7.
153. **Signore CC**, Sood AK, Richards DS. Second-trimester vaginal bleeding: correlation of ultrasonographic findings with perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Feb;178(2):336-40.
154. **Skentou C**, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jan;17(1):7-10.

155. **Smith CV**, Anderson JC, Matamoros A, Rayburn WF.  
Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy.  
J Ultrasound Med. 1992 Sep;11(9):465-7.
156. **Sohn C, Holzgreve W** (1995).  
Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme Stuttgart-New York
157. **Sonek JD**, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S.  
Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal  
ultrasonography and digital examination. Obstet Gynecol. 1990 Aug;76(2):172-5.
158. **Sonek J**, Shellhaas C. Cervical sonography: a review.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Jan;11(1):71-8.
159. **Souka AP**, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH.  
Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery.  
Obstet Gynecol. 1999 Sep;94(3):450-4.
160. **Spatling L**, Fallenstein F, Schneider H, Dancis J. Bolus tocolysis: treatment of  
preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist.  
Am J Obstet Gynecol. 1989 Mar;160(3):713-7.
161. **Taipale P**, Hiilesmaa V.  
Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk  
of preterm delivery. Obstet Gynecol. 1998 Dec;92(6):902-7.
162. **Tin W**, Wariyar U, Hey E. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks'  
gestation in the north of England between 1983 and 1994. Northern Neonatal  
Network. BMJ. 1997 Jan 11;314(7074):107-11.
163. **Timor-Tritsch IE**, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR.  
Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography  
predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol. 1996 Mar;174(3):990-5.
164. **To MS**, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaides KH. Cervical length at 23  
weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Nov;16(6):515-8.
165. **Tongsong T**, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W,  
Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length  
early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. Obstet  
Gynecol. 1995 Aug;86(2):184-7.
166. **Tongsong T**, Kamprapanth P, Pitaksakorn J.  
Cervical length in normal pregnancy as measured by transvaginal sonography.  
Int J Gynaecol Obstet. 1997 Sep;58(3):313-5.
167. **Utter GO**, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting cervical change for the  
diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis.  
Am J Obstet Gynecol. 1990 Sep;163(3):882-6.
168. **van Dessel HJ**, Frijns JH, Kok FT, Wallenburg HC.  
Ultrasound assessment of cervical dynamics during the first stage of labor.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994 Feb;53(2):123-7
169. **Varma TR**, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in 'at risk' patients.  
Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65(2):147-52.
170. **Watson WJ**, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic  
measurement of cervical length and the risk of premature birth.  
J Matern Fetal Med. 1999 Jan-Feb;8(1):17-9.

171. **Wennerholm UB**, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen J, Sundell G, Hosseini N, Hagberg H.  
Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies.  
Br J Obstet Gynaecol. 1997 Dec;104(12):1398-404.
172. **Wildschut HI**, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth? A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey.  
Br J Obstet Gynaecol. 1997 Jan;104(1):57-63.
173. **Winquist J**. Hormonal influence on glycosaminoglycan synthesis in uterine connective tissue of term pregnant women. Hum. Reprod. (1987) 2, pp 177-184.
174. **Wood C**. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. Am. J. Obstet. Gynecol 1965, 91, pp 396-402.
175. **Yost NP**, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ.  
Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth.  
Obstet Gynecol. 1999 Apr;93(4):510-6.
176. **Zalar RW Jr**. Transvaginal ultrasound and preterm prelabor: a nonrandomized intervention study. Obstet Gynecol. 1996 Jul;88(1):20-3.
177. **Zalar RW Jr**. Early cervical length, preterm prelabor and gestational age at delivery. Is there a relationship? J Reprod Med. 1998 Dec;43(12):1027-33.
178. **Zorzoli A**, Soliani A, Perra M, Caravelli E, Galimberti A, Nicolini U.  
Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography.  
Obstet Gynecol. 1994 Dec;84(6):960-4.

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem langjährigen Mentor, wissenschaftlichen und klinisch tätigen Vorbild Professor Dr. med. Joachim W. Dudenhausen, der mich seit meinem praktischen Jahr in Zürich für die Geburtsmedizin interessiert und während meines beruflichen Werdegangs entscheidend beeinflusst hat. Professor Dr. med. Joachim W. Dudenhausen hat mich nach der Facharztausbildung zur Spezialisierung in der Perinatalmedizin angeregt und in dieser Zeit uneingeschränkt gefördert. Für das entgegengebrachte Vertrauen, seit vielen Jahren den Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ am Campus Virchow zu leiten, habe ich ihm ganz besonders zu danken.

Hinsichtlich der vorliegenden Arbeit danke ich den Doktorandinnen Catharina von Bismarck und Corinna Pirsig, die beide maßgeblich an der Datenerhebung und -auswertung beteiligt waren. Herrn Pachaly und dem Mitarbeiter des Robert Koch Instituts Herrn P. Kamtsiures danke ich für die Hilfestellung bei der Auswahl der statistischen Testverfahren, der Datenauswertung und der graphischen Gestaltung der Ergebnisse.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Dr. med. Martina Henrich und meinen Töchtern Chiara und Muriel für ihre Geduld und für die Toleranz, die sie mir für die wissenschaftliche Arbeit und das Engagement in der Klinik in den vergangenen Jahren entgegengebracht haben.



# EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....

Datum

.....

Unterschrift